

Université de Montréal

**I : Synthèse de carbazole en débit continu.**

**II : Transfert de proton couplé à l'électron photocatalysé au cuivre**

par

Antoine Caron

Département de Chimie

Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée à la Faculté des Études Supérieures

en vue de l'obtention du grade de

Philosophiae Doctor (Ph.D.) en chimie

Août 2019

© Antoine Caron, 2019

Université de Montréal  
Département de Chimie, Faculté des Arts et des Sciences

---

*Cette thèse intitulée*

**I : Synthèse de carbazole en débit continu.**  
**II : Transfert de proton couplé à l'électron photocatalysé au cuivre**

*Présentée par*  
**Antoine Caron**

*A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes*

**Pr. William Lubel**  
Président-rapporteur

**Pr. Shawn Collins**  
Directeur de recherche

**Pr. Stephen Hanessian**  
Membre du jury

**Pr. Claude Legault**  
Examineur externe

## Résumé

La photochimie est devenue une méthode utile et efficace en synthèse organique. La complémentarité avec la chimie traditionnelle thermique en fait une alternative de choix, en plus de pouvoir accéder à des réactivités inopérantes à d'autres régimes. La première partie de cette thèse présente l'élaboration d'un montage photochimique pour la chimie en débit continu et des méthodes photochimiques pour la synthèse de carbazoles par photocyclisation  $6\pi$  de triaryles amines. La comparaison entre deux méthodes photochimiques, l'une visible, l'autre UV sera aussi examinée à la première partie. L'irradiation UV donne de meilleurs rendements en général, mais n'admet pas certains groupes fonctionnels qui sont tolérés sous la lumière visible. De plus une certaine complémentarité est observée entre les deux méthodes. La deuxième partie explore le développement d'un photocatalyseur au cuivre(I) pour la synthèse de 1,2-diols par une étape de PCET. Un photocatalyseur compétent pour la dimérisation d'aldéhydes et de cétones activées par une étape de PCET a ainsi pu être synthétisé. Ce photocatalyseur est issu de l'étude d'une librairie de complexes de cuivre(I) qui a permis de déterminer quels ligands seraient en mesure de catalyser une étape de PCET. En somme, une exploration de la photocyclisation de triaryles amines a permis de solidifier les connaissances sur leur comportement de cyclisation et la synthèse d'un nouveau catalyseur bifonctionnel permettant des PCET promet des avancées dans l'activation homolytique de carbonyles.

**Mots-clés :** Photochimie, chimie en débit continu, carbazoles, cuivre, PCET.

## Abstract

Photochemistry and photocatalysis have had a significant impact in organic synthesis, often offering low-energy alternatives to traditional thermal chemistry, or even affording complementary reactivity. The thesis is divided into two sections describing photochemical methods for the synthesis of carbazoles and 1,2-diols. The first section described the conception of a flow chemistry apparatus and a comparison of two photochemical methods, one using visible light and another using UV-light for carbazole synthesis via flow chemistry. While UV irradiation affords better yields, it does not tolerate sensitive functional groups that are accessible when irradiated in the visible range. The chemoselectivity of the carbazoles synthesis is also examined with both methods. The second section explores the development of copper(I) photocatalysts for promoting a reductive proton-coupled electron transfer (PCET). General guidelines and structure/activity relationships were established for the PCET process through evaluation of a 50-member library of heteroleptic copper complexes bearing one diamine and one bisphosphine. Furthermore, it was demonstrated that a copper photocatalyst could be designed a priori to incorporate a hydrogen-bond donor within its framework to promote PCET reactions. The newly designed catalyst was applied in a photochemical pinacol coupling and was capable of transforming substrates that were unreactive using existing technology, even with a hydrogen bond donor that was orders of magnitude less acidic than common additives. Mechanistic studies demonstrated that the copper catalyst functioned via reductive quenching before PCET, which could not have been easily predicted given the literature precedent. The thesis describes the preparation of molecules such as pinacols and heterocycles that are of high value. Importantly, the new photochemical methods developed lower the energy requirements for synthesis, decrease reaction times and use continuous flow technology that would facilitate and intensify scale-up. In sum, the research herein contributes to efforts to promote sustainable and greener methods of synthesis for fine chemicals.

Keywords: Photochemistry, flow chemistry, carbazoles, copper, PCET



# Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux.....	v
Liste des Figures .....	vi
Liste des Schémas .....	viii
Liste des abréviations.....	ix
Remerciements.....	xiii
Partie I.....	16
Chapitre 1 : Introduction.....	16
1.1 Photochimie: Principes généraux.....	16
1.2 Photocatalyse .....	22
1.2.1 Catalyse photorédox.....	22
1.2.2 Photorédox de complexes de cuivre(I) .....	25
1.3 Photochimie en débit continue.....	28
1.4 Carbazoles.....	31
1.5 Buts des projets de recherche.....	41
Chapitre 2 : Synthesis of a Carprofen Analog Using a Continuous Flow UV-Reactor.....	43
2.1 Abstract.....	44
2.2 Introduction.....	44
2.3 Result and discussion.....	45
2.4 conclusion .....	48
Chapitre 3: Photochemical Synthesis of Complex Carbazoles: Evaluation of Electronic Effects in Both UV- and Visible-Light Methods in Continuous Flow.....	49
3.1 Abstract.....	50
3.2 Introduction.....	50
3.3 Results and Discussion .....	51
3.4 Conclusions.....	59
Partie II.....	61

Chapitre 4 : Introduction au PCET .....	61
Chapitre 5 : Évaluation de Complexes de Cuivre(I) en PCET. ....	70
Chapitre 6: Bifunctional Copper-Based Photocatalyst for Reductive Pinacol-Type Couplings. .....	77
Abstract .....	78
Conclusion .....	86
Conclusion .....	87
Perspectives.....	88
Bibliographie.....	i
Information supplémentaire .....	xxiv

## Liste des tableaux

Tableau 1. Photocyclization of electron-rich triarylamines. ....	53
Tableau 2. Photocyclization of “complex” electron-rich triarylamines.....	55
Tableau 3. Photocyclization of electron-poor triarylamines.....	56
Tableau 4. Photocyclization of heterocycle-containing triarylamines.....	57
Tableau 5. Photocyclization of halogen-containing triarylamines. ....	58
Tableau 6 : Réactions contrôles .....	73
Tableau 7 : Rendement tabulé de l’évaluation des photocatalyseur en PCET .....	74
Tableau 8. Pinacol-Type Coupling Employing Bifunctional Cu-Based Photocatalysts.....	80
Tableau 9. Scope of the Reductive Pinacol-Type Coupling Employing a Bifunctional Cu-Based Catalyst .....	83

## Liste des Figures

Figure 1.1 : Diagramme de Jablonski. ....	17
Figure 1.2 : Processus photochimiques primaires.....	18
Figure 1.3 : Réaction d'addition et élimination .....	18
Figure 1.4 : Transfert d'énergie de Type Dexter (a) et Förster (b) .....	19
Figure 1.5 : Processus de transfert d'électron. ....	20
Figure 1.6 : Spectre d'absorbance UV vis du benzène, du naphthalène et de l'anthracène. ....	21
Figure 1.7 : Exemple de photocatalyseur commun.....	22
Figure 1.8 : Cycle oxydatif et réductif du Ru(bpy) <sub>3</sub> <sup>2+</sup> .....	23
Figure 1.9 : Catalyse synergique de McMillan.....	24
Figure 1.10 : Photocatalyse de sels de cuivre(I) .....	26
Figure 1.11 : Différents paradigmes mécanistique de photocatalyseur de cuivre(I). ....	28
Figure 1.12 : Réacteur de type Booker-Milburn.....	29
Figure 1.13 : Démonstration de l'efficacité du réacteur photochimique. ....	30
Figure 1.14 : Synthèse de l'artémisinine de Seeberger et Lévesque.....	30
Figure 1.15 : 9H-carbazole ainsi que des carbazoles ayant une importance biologique. ....	32
Figure 1.16 : Exemples de carbazoles utilisés en optoélectronique.....	32
Figure 1.17 : Méthode de synthèse de carbazoles.....	33
Figure 1.18 : Synthèse de carbazole de Fisher-Borsche. ....	33
Figure 1.19 : Double métathèse d'alcène pour la synthèse de carbazole.....	34
Figure 1.20 : Cycloaddition menant à des carbazoles.....	34
Figure 1.21 : Synthèse de carbazole de Cadogan et amélioration de Kurti .....	35
Figure 1.22 : Double N-arylation catalysé au palladium. ....	35
Figure 1.23 : Synthèse de carbazoles provenant du motif biaryle amine. ....	36
Figure 1.24 : Synthèse monotope de carbazoles.....	37
Figure 1.25 : Synthèse de carbazoles rapporté par Ackerman et Larock. ....	38
Figure 1.26 : Récent couplages oxydatifs menant à des carbazoles. ....	39
Figure 1.27 : Électrocyclisation 6 $\pi$ photochimique du stilbène.....	40
Figure 1.28 : Schémas orbitaux rationalisant la stéréochimie de la cyclisation.....	40

Figure 1.29 : Mécanisme proposé pour la formation de <i>N</i> -alkyle carbazoles en condition anaérobie.	41
Figure 1.30 : Travaux préliminaires.	41
Figure 1.31 : Différentes régiosélectivités observée.	42
Figure 2.1 : UV-mediated photocyclization of aryl amines to afford carbazoles.	44
Figure 2.2 : Interior of the Luzchem LZC-5 photochamber	45
Figure 3.1 : Synthesis of carbazoles via transition metal catalysis and photochemical pathways.	51
Figure 4.1 : Classification simplifiée des PCET selon Knowles.	61
Figure 4.2 : BDFE de quelques liens O-H et N-H	62
Figure 4.3 : BDFE de quelques liens a l'hydrogène vicinal à un radical.	63
Figure 4.4 : Cycle thermodynamique de (a) Bordwell et (b) Mayer.	63
Figure 4.5 : Avantage cinétique des PCET. <sup>111</sup>	64
Figure 4.6 : PCET oxydante et réductrice.	64
Figure 4.7 : PCET réductive publié par Knowles. <sup>121a</sup>	65
Figure 4.8 : Version énantiosélective utilisant un acide phosphorique chiral.	66
Figure 4.9: Dimérisation réductrice par PCET pour la synthèse de pinacol.	67
Figure 4.10 : Formation de liens C-C par PCET oxydative.	67
Figure 4.11 : Mécanisme de PCET oxydante pour la formation de liens C-C	68
Figure 4.12 : Activation C-H homolytique par PCET oxydante	69
Figure 5.1 : Ligands utilisés pour la synthèse de photocatalyseurs.	70
Figure 5.2 : Synthèse des catalyseurs	71
Figure 5.3 : Réactions choisies pour évaluer la librairie de photocatalyseurs.	71
Figure 5.4 : Synthèse du précurseur linéaire.	72
Figure 5.5 : Temps de vie excité, potentiels de réduction de l'état électronique excité comparés aux rendements de la réaction.	75
Figure 6.1 : Bifunctional catalysis for photocatalytic PCET reactions.	79
Figure 6.2 : Proposed reaction mechanism.	85
Figure 7.1 : Différents ligands possible.	89
Figure 7.2 : Activation de dioxyde de carbone par PCET réductrice.	89
Figure 7.3 : Simple montage de chimie en débit continu	90

## Liste des Schémas

Schéma 1.1 : Réduction d'un sel de sulfonium par Kellog.....	23
Schéma 1.2 : Contribution de Stephenson et Yoon à la photorédox. ....	25
Schéma 1.3 : Première et récente utilisation d'un photocatalyseur à base de cuivre.....	27
Schéma 1.4 : Synthèse de la murrastifoline-A par le groupe de Chida .....	36
Schéma 1.5 : Contribution de Keith Fagnou à la synthèse de carbazoles.....	38
Schéma 1.6 : Couplage oxydatif catalytique utilisé pour la synthèse du siamenol .....	39
Scheme 2.1 : Synthesis of carbazoles via a UV-mediated photocyclization. ....	46
Scheme 2.2 : Synthesis of carprofen derivatives via a UV-mediated photocyclization. ....	47
Scheme 2.3 : Synthesis of additional carprofen derivatives. ....	47
Scheme 3.1 : Synthesis of an unsubstituted carbazole via a) visible-light mediated photoredox catalysis and b) UV-light mediated photocyclization. ....	52
Schéma 5.1 : Reproduction des conditions publié par Knowles.....	72

## Liste des abréviations

Å	Angstrom
Ac	Acétyle
ACN	Acétonitrile
ADN	Acide désoxyribonucléique
ATRA	<i>Atom Transfer Radical Addition</i>
BArF	Tetrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate
Batho	4,7-diphényl-1,10-phénantroline
BDFE	<i>Bond Dissociation Free Energy</i>
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphanyl)-1,1'-binaphtalène
Bpy	Bipyridine
BT	2-phénylbenzothiazoline
CCM	Chromatographie sur couche mince
CFL	<i>Compact fluorescent light</i>
CIS	Croisement inter-système
COX-2	Cyclooxygenase-2
CPET	<i>Concerted Proton-electron transfer</i>
Cy	Cyclohexyle
Dap	2,8-diphényl-1,10-phénantroline
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DEL	Diode électroluminescente
DHP	Dihydropyridine
DMA	Diméthyl acétamide
DMAD	Diméthyl acétylènedicarboxylate
dmbp	4,4'-diméthoxy-2,2'-bipyridine
DMF	Diméthylformamide
dmp	2,9-diméthylphénantroline
DPEPhos	(oxybis(2,1-phénylène))bis(diphénylphosphane)
DPPA	Diphénylphosphonate

Dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene
Dtbbpy	4,4'-Di-tert-butyl-2,2'-dipyridyl
Dq	Diquinoline
Eox	Potentiel d'oxydation
Eq	Équivalent
Ered	Potentiel de réduction
Et	Éthyle
ET	<i>Electron Transfer</i>
EWG	<i>Electron Withdrawing Group</i>
FEP	<i>Fluorinated ethylene propylene</i>
GII	Grubbs 2 <sup>ème</sup> génération
h	heure
HAT	<i>Hydrogen Atom Transfer</i>
HEH	diethyl 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate
HEH <sup>[O]</sup>	diethyl 2,6-dimethylpyridine-3,5-dicarboxylate
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
HPLC	<i>High-Performance Liquid Chromatography</i>
IC	conversion interne
Iquitri	1-(1-(p-tolyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoquinoline
kJ	kilo-joule
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
Me	Méthyle
Mes	mésityle
MHz	Méga-hertz
Min	minute
mL	millilitre
MLCT	<i>Metal Ligand Charge Transfer</i>
mmol	millimole
mol %	pourcentage molaire
MS PCET	<i>Multisite Proton coupled Electron Transfer</i>
nm	nanomètre



NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidone
PC	photocatalyseur
PCET	<i>Proton coupled Electron Transfer</i>
PFA	<i>Perfluoroalkoxy alkanes</i>
Ph	phényle
Ph.D.	doctor of Philosophy
Phen	Phénantroline
PhMe	toluène
PIVOH	Acide pivalique
Ppy	phényle pyridine
PT	<i>Proton transfer</i>
PyPz	2-(1H-pyrazol-3-yl)pyridine
PyPza	3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-amine
PyPzs	4-f-N-(3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzenesulfonamide
Pytri	2-(1-(p-tolyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridine
Quitri	2-(1-(p-tolyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)quinoline
RCM	<i>Ring Closing metathesis</i>
RMN	résonance magnétique nucléaire
SET	<i>Single electron transfer</i>
t.p.	température pièce
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
Tmp	3,4,7,8-tétraméthyl-1,10-phénantroline
TPA	triphénylamine
TPP	tétraphénylporphyrine
UIPAC	union internationale de chimie pure et appliqué
UV	ultraviolet
Xantphos	(9,9-diméthyl-9H-xanthène-4,5-diyl)bis(diphénylphosphane)
Xphos	dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphényl]-2-yl)phosphane

*À ma famille*

## Remerciements

Tout d'abord, je me dois de remercier Shawn Collins, mon superviseur, pour m'avoir accepté en stage et ensuite comme étudiant gradué dans son groupe de recherche. Ta passion et tes connaissances de la chimie ne sont égalées que par ta recherche de la perfection. Maintes fois t'ai-je entendu me dire: «*You will be judged on your attention to details...*». Grâce à toi, je n'ai fait que m'améliorer dans tellement de domaines différents au cours de ces années de doctorat. Je quitte ton groupe en ayant grandi en tant qu'humain et surtout en tant que scientifique. Ta présence et ton implication dans nos études sont exemplaires et il est clair que tu te soucies de la réussite académique de tes étudiants et de leur futur. Tu es en grande partie responsable du fort sentiment d'appartenance au groupe Collins que j'ai développé et j'espère le meilleur pour toi et ta famille.

Ensuite, jamais mon expérience n'aurait été la même sans les membres du groupe Collins. Vous êtes tous devenus plus que des collègues pour moi et il serait impossible en quelques pages de dire ce que je ressens pour chacun d'entre vous. Voici quand même un petit aperçu. Augusto, mon « père chimique », mon premier superviseur de stage. Tu n'as aucune idée de l'impact que tu as eu sur mon apprentissage. Ton éthique de travail et ta détermination ont été un exemple pour moi, alors jeune chimiste débutant. Je n'oublierai pas de sitôt tout ce que tu as fait pour moi pendant mon cheminement universitaire. Anne-Catherine, « ma mère chimique ». Ton excellence en science m'est apparue très rapidement lors de mes débuts. Toujours as-tu eu du temps pour m'aider moi ou quiconque en avait besoin. Ton humanité et ton intelligence restera à jamais gravé dans ma mémoire. Mike, mon deuxième stage a été l'étincelle qui m'a poussé à vouloir revenir dans le groupe. L'été passé en ta compagnie m'a permis de devenir le chimiste que je suis aujourd'hui. Tes connaissances impressionnantes de la chimie m'ont motivé à me perfectionner autant en chimie organométallique qu'en chimie organique. Il est clair que tu es un chimiste d'exception et que tu mérites le meilleur. Michael « Maddawg » Raymond, tu es le membre du groupe avec lequel j'ai partagé un labo pour la plus grande période de temps. Au fil de ces années, nous avons appris à bien nous connaître et savoir que tu as bien réussi (je n'en avais jamais douté) après tes études graduées me rend heureux. Ce

fut un réel plaisir de partager le labo S-348 avec toi. Mylène « ma grande sœur chimique », considérant l'état actuel des choses, tu n'en as pas fini avec moi... Ton aide immense tout au long de mes recherches (et mon baccalauréat) m'a fait devenir un meilleur chimiste (mais pas un meilleur écrivain...). Sans toi, la correction de cette thèse aurait été beaucoup plus difficile et longue. Je ne te remercierai jamais assez, mais bon... J'ai encore le temps. Jeff, ton attention au détail est légendaire. L'esthétisme dont tu fais preuve n'a pas été égalé depuis ton départ du groupe. Au-delà des apparences, l'excellent chimiste que tu es devenu témoigne de ton énorme potentiel. Ton opinion scientifique me sera toujours important et on n'a qu'à regarder ton groupe d'amis soudés pour comprendre que tu es une bonne personne. Shawn Junior, merci pour toutes ces soirées jeu de société chez toi. Merci pour l'aide que tu apportes à tout le monde au flow lab. Ton organisation, ta minutie et ton éthique de travail font de toi un chimiste hors pair qui réussira très bien dans la vie après ton doctorat. Ne change surtout pas. Éric, tu es un gars intéressant et intéressé. Tu aimes sans aucun doute la chimie et possède un talent pour cette science. Toutes ces discussions sur des sujets variées et souvent à saveur philosophique vont me manquer. Il ne fait aucuns doutes dans mon esprit que tu seras facilement en mesure d'accomplir tout ce que tu décideras de faire, et j'espère en être témoin. Émilie, ton assiduité est incomparable. Ton implication est incomparable. Ton potentiel est incomparable. Je te dois mille merci pour tout le temps passé à mesurer des données photophysiques. Nous te devons tous un énorme merci pour ce que tu fais dans le groupe. Je te l'ai déjà dit, et je te le redis ici : d'entre nous tous, c'est toi la meilleure. Clémentine, la première étudiante du vieux continent de notre groupe. Merci d'avoir importé le tarot jusqu'au S-320, n'arrête surtout pas le hockey et peut-être un jour m'apprendras-tu à patiner. Jean-Christophe, mon deuxième partenaire de lab. Merci de m'avoir fait découvrir tes goûts musicaux, j'en garde (pour la plupart) de bons souvenirs. Ce temps passer au labo m'ont fait découvrir que derrière ta timidité se cache un gars instruit, tolérant et qui aime apprendre. Je garderai de bons souvenirs de ton passage dans le groupe. Johann, le 52 aura toujours une place dans ma mémoire. Ce fut un plaisir de te connaître et d'avoir passé du temps avec toi dans ces soirées déjantées. Ton intérêt pour la science et ta curiosité naturelle feront de toi un excellent chercheur, ne lâche pas et bonne chance pour le doctorat. Sacha, tu as hérité de ma hotte et clairement tu y as mis beaucoup d'effort. Merci pour ces discussions de jeux vidéo et de tes jeux de mots incessants. Corentin aka Coco, avec tous les départs et Clem qui a fait le saut vers les macrocycles, tu prends la relève de la photochimie.

Je ne suis pas du tout inquiet de l'avenir de ces projets dans le groupe avec toi à la barre, je sais que tu sauras parvenir à tes fins. Christina, ta soif d'apprendre t'as amené à venir faire une deuxième maîtrise chez nous. Tes qualités de chercheuses et ton puissant caractère te mèneront loin dans la vie. Javier, the new blood. Nous avons passé peu de temps ensemble, mais à voir ton implication en tant que président de l'association étudiante et dans Biosensus, on voit ta grande motivation et ton désir de bien faire les choses. Bonne chance pour le déménagement.

Autres que les collègues du groupe, mon passage à l'université m'a permis de rencontrer des gens de tous les horizons qui sont devenus mes amis. David, Minh, et J-P, sans vous mon baccalauréat n'aurait pas été le même. Je suis heureux de vous compter parmi mes amis. Un gros merci aussi à tous les gens du groupe Schmitzer : Jérémie, Julie, Margot, Pierre, Guillaume, Audrey... Toutes ces soirées et ces discussions sur la chimie resteront de bons souvenirs. Je n'oublie pas aussi les autres chimistes du département avec qui j'ai souvent eu à échanger lors d'évènements divers. Je tiens aussi à remercier l'association étudiante du département de chimie pour tous les événements organisés auxquels j'ai très souvent participé. La vie étudiante est importante pour garder un saint état d'esprit lors d'études doctorales et un bon moyen de socialiser.

Lors de mon parcours, j'ai eu la chance de superviser trois stagiaires. Florian, Milan et Bastien. Vous avez, tous les trois, excédés mes attentes et avez mis la barre haute pour les prochains stagiaires! Florian, et Milan vous étiez déjà des chimistes compétents lors de votre arrivée et n'avez fait que vous améliorer. Votre persévérance, votre travail minutieux et votre facilité à apprendre vous garantis un bel avenir en science. Bastien, la rapidité à laquelle tu t'es améliorée est impressionnante. Tu as accompli du très bon travail en tant que première année. J'espère te voir continuer en chimie et, toi aussi, n'arrête jamais le hockey.

Pour finir, je dois remercier mes amis et ma famille. Francis, Mathieu, Sébastien, Émile, Arnaud, Dominique, et Tania. Vous savez pourquoi vous êtes nommez ici, même si vous ne lirez probablement jamais ces lignes. Étienne, Guillaume, et Renaud, merci, les mots me manquent pour décrire notre relation, mais les chiffres ne me manquent pas : 10/10. En dernier, un énorme merci à mes parents qui ont tellement sacrifiés pour nous quatre. Sans vous, jamais n'aurai-je été en mesure d'accomplir tout ceci. Je sais, grâce à vous, ce que c'est d'être aimé inconditionnellement et jamais je ne l'oublierai.

# Partie I

## Chapitre 1 : Introduction

### 1.1 Photochimie: Principes généraux

Une réaction photochimique est décrite comme étant une transformation chimique résultant de l'absorption d'un photon. Ce photon est généralement compris entre le rayonnement visible et ultraviolet (UV) du spectre électromagnétique. L'absorption d'un photon de plus basse énergie ne permet pas, ou très peu, l'accès à un état électronique excité nécessaire à une réaction photochimique alors qu'un photon plus haut en énergie ionise ou dégrade la molécule. Le point de départ d'un processus photochimique est l'état fondamental d'une molécule d'intérêt. L'irradiation de ce composé génère un état électronique excité par l'absorption d'un photon possédant l'énergie appropriée. Cette quantité d'énergie doit être égale à la différence entre les deux états électroniques considérés, sinon l'absorption n'aura pas lieu. Cet état électronique excité est obtenu par la promotion d'un électron vers une orbitale d'énergie supérieure. Les photochimistes représentent l'excitation selon l'équation suivante où l'astérisque représente l'état électronique excité.



La plupart des molécules organiques à l'état fondamental sont à valence complète (*closed shell*), c'est-à-dire qu'elles possèdent une configuration électronique où tous les électrons sont paires. Cet état fondamental est un état dit singulet, noté  $S_0$ . L'absorption d'un photon portera la molécule vers un état  $S_n$ , de façon à conserver l'état singulet. C'est de cet état électronique excité que les multitudes de réactions photochimiques émanent, réactions qui sont issues d'une ou plusieurs étapes simples nommées processus photochimiques primaires. Outre les processus photochimiques (impliquant bris ou réarrangement de liens, réactions d'additions, etc.), des phénomènes photophysiques (qui ne conduisent pas à des réactions chimiques) sont aussi observables. Le diagramme de Jablonski (Figure 1.1) résume bien ces processus de luminescence (flèche ondulée, Figure 1.1) ou de désactivation non radiative (flèche rectiligne, Figure 1.1). Par désactivation, on entend le retour à l'état fondamental de départ. Lors de l'excitation, les électrons peuvent être promus vers plusieurs orbitales de niveau supérieure, menant à divers états électronique excités. La promotion de cet électron est extrêmement rapide ( $\sim 10^{-15}$ s) et sera dite instantanée par approximation, comparativement à tous les autres processus photochimiques primaires. À la suite de l'absorption, les niveaux  $S_n$  peuplés à différents niveaux vibrationnels relaxeront vers le niveau  $S_1$ . Cette énergie perdue est habituellement transférée à l'environnement sous forme de chaleur. Ce principe est la

loi de Kasha<sup>1</sup>. Cette loi empirique est expliquée par le fait que la relaxation vers  $S_1$  est très rapide et aucun autre processus n'est en mesure de compétitionner.

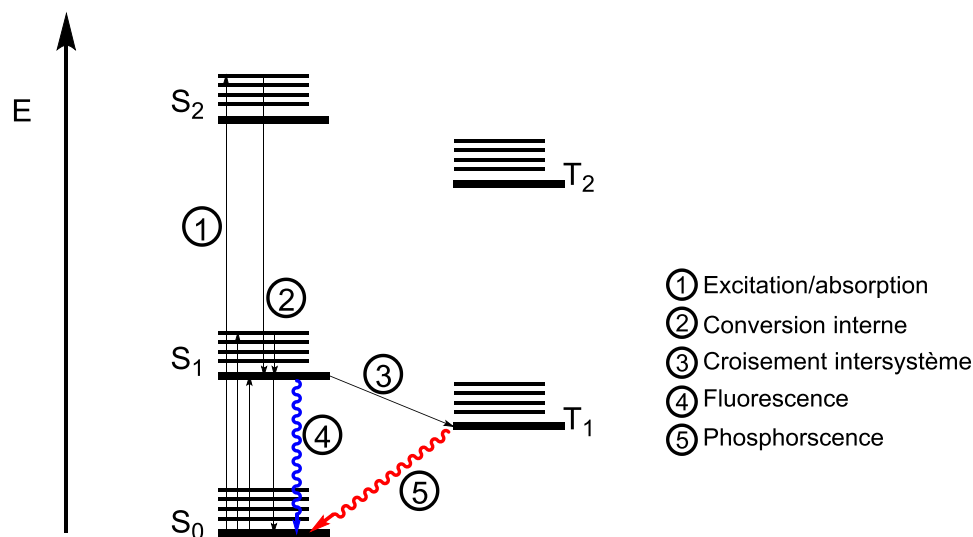


Figure 1.1 : Diagramme de Jablonski.

L'essentiel de la photochimie observée en chimie organique provient du niveau  $S_1$  ou  $T_1$ . L'état triplet dénoté  $T_n$  est obtenu après un croisement intersystème (CIS), terme utilisé pour nommer une interconversion de spin. Ce changement dans la somme du nombre quantique magnétique de spin des électrons ( $S$  dans l'équation 1.1) modifie la multiplicité selon la relation 1. L'état triplet provient donc de l'alignement parallèle que prennent les électrons non paires après l'étape de CIS. Il est à noter que pour la vaste majorité des molécules organiques l'état triplet est plus bas en énergie que l'état singulet. L'origine de cette différence d'énergie s'explique, entre autres, par la règle de Hund. De plus, l'excitation directe de  $S_0$  à  $T_1$  est interdite selon les règles de sélection et est donc inefficace d'un point de vue synthétique (*vide infra*).

$$2(S) + 1 \quad (\text{Eq. 2})$$

Les états singulet et triplet étant maintenant définis, il est important de mentionner que ces deux états mènent à des réactivité et processus photophysiques distincts. En ce qui a trait à la photophysique, deux processus de luminescence peuvent avoir lieu dépendamment de la nature de l'état excité. La fluorescence est observée si l'électron relaxe à partir de l'état  $S_1$  et la phosphorescence est à prévoir si l'électron provient de  $T_1$ . Le point final de ces deux phénomènes est l'état fondamental, il s'agit donc de processus de relaxation radiatif, indiqués par des flèches ondulées sur la Figure 1.1. En plus de la luminescence et des CIS, d'autres processus photochimiques primaires sont possibles. La conversion interne (IC) signifie un changement de niveau de l'état électronique excité sans changement de spin.

L'énergie perdue lors de la relaxation est, encore une fois, perdue sous forme de chaleur. La désactivation de l'état électronique excité par un transfert d'énergie vers une autre molécule sans que celle-ci ne soit excitée à son tour est un cas commun de désactivation non radiative utile pour étudier l'état électronique excité de la molécule d'intérêt. Le terme *désactivant* est employé pour nommer les composés utilisés dans ce contexte. Tous les processus introduits ci-haut, ne mènent pas vers des réactions chimiques à proprement parlé. Ils produisent tous l'état fondamental de la molécule de départ. Les processus menant à des réactions chimiques sont schématisés à la Figure 1.2 et seront très brièvement introduits.

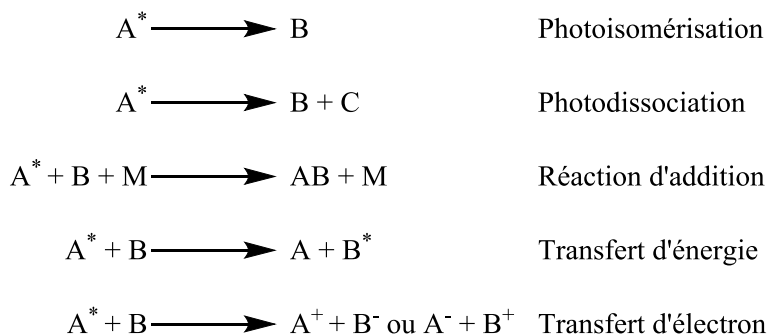


Figure 1.2 : Processus photochimiques primaires

Premièrement, la photoisomérisation s'explique d'elle-même. Il s'agit d'un réarrangement intramoléculaire de liaison. La réaction de ce type la plus étudiée est sans aucun doute l'isomérisation *cis/trans* d'alcènes. Deuxièmement, la photodissociation, communément appelée *homolyse* en chimie organique est utile pour générer des radicaux pouvant ensuite réagir selon les conditions réactionnelles employées. De nombreuses méthodologies bien documentées reposent sur cette étape simple.<sup>2</sup> Troisièmement, les réactions d'additions sont des processus bimoléculaires où une molécule insaturée réagit avec un réactif pour donner un adduit dans lequel deux liens ont été créés (Figure 1.3 a). Les procédés inverses sont les réactions d'élimination (Figure 1.3 b). Il est à noter que ces adduits ainsi générés possèdent souvent un léger surplus d'énergie vibrationnelle qui sera transféré à l'environnement de la molécule, la plupart du temps, à une molécule de solvant M.

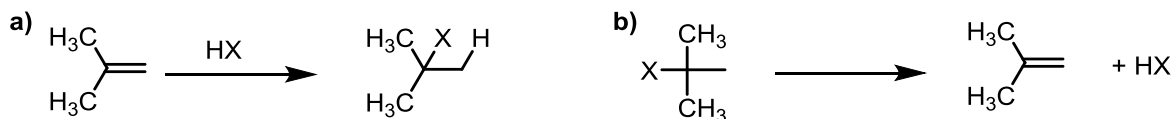


Figure 1.3 : Réaction d'addition et élimination

Ensuite, les processus de transfert d'énergie s'effectuent selon différents mécanismes. Un transfert radiatif (émission / recapture rapide d'un photon) est possible, mais rare. Pour ce faire, le spectre d'émission du donneur doit superposer le spectre d'absorption de l'accepteur. De plus, l'intensité de cette



émission est généralement basse ce qui fait que ce processus n'est habituellement pas productif en synthèse organique. Un important mécanisme de transfert d'énergie est celui étudié par D. L. Dexter<sup>3</sup>. Ce phénomène non radiatif requiert une interaction directe des fonctions d'onde du donneur et de l'accepteur. Les deux molécules doivent donc être à proximité pour être effectif, ce qui revient à dire qu'en solution, une collision efficace doit avoir lieu. Formellement, ce transfert d'énergie revient à un transfert d'électron comme schématisé à la Figure 1.4a. L'importance et l'utilité de ce mécanisme résident dans le fait que, lors du transfert, le spin doit être conservé. La Figure 1.4a montre qu'un donneur à l'état triplet devient un accepteur excité à l'état triplet. Puisque l'excitation directe vers l'état triplet n'est pas envisageable et que les CIS sont en général lents pour beaucoup de composés organiques, cette méthode permet d'atteindre des états triplets autrement difficilement atteignables. Lorsqu'utilisé dans cette optique, le procédé est nommé *triplet sensitization* : le donneur est le photosensibilisateur qui produira l'état triplet de l'accepteur. Il suffit de choisir un photosensibilisateur dont le CIS est suffisamment rapide pour produire l'état triplet et que l'accepteur n'absorbe pas à la même longueur d'onde que le photosensibilisateur. Le niveau d'énergie du donneur est aussi un paramètre important. L'énergie du niveau triplet du donneur doit être plus élevée que celui de l'accepteur pour qu'un transfert ait lieu.

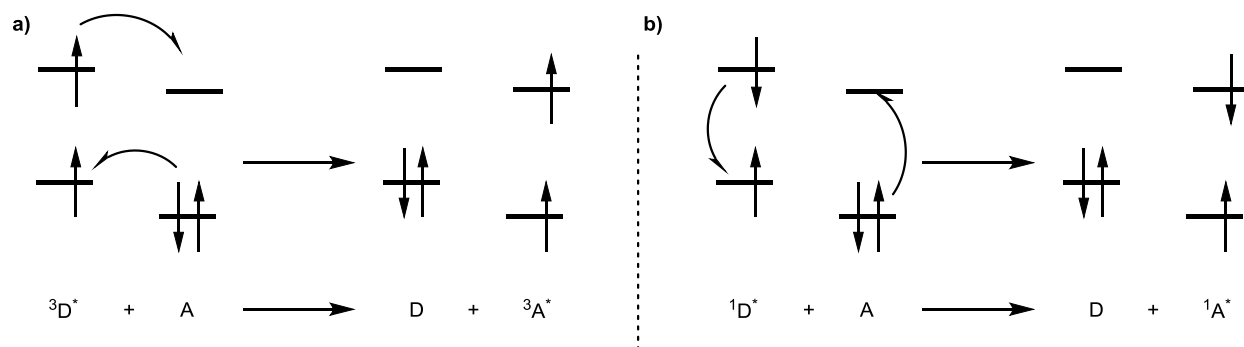


Figure 1.4 : Transfert d'énergie de Type Dexter (a) et Förster (b)

Un deuxième mécanisme important est le transfert d'énergie par résonance de type Förster<sup>4</sup> (Figure 1.4b). Ce transfert d'énergie non radiatif permet une plus grande distance entre les molécules impliquées et est d'une grande importance en biologie.<sup>5</sup> La principale différence avec le transfert d'énergie de Dexter est qu'il n'y a pas de collision nécessaire entre le donneur et l'accepteur. Une interaction dipole-dipole<sup>6</sup> serait à l'origine du transfert.

Le transfert direct d'électron représente un important processus en photochimie. Ce processus est au cœur de la chimie photorédox car les potentiels rédox des états excités diffèrent de l'état fondamentale. En effet, l'état électronique excité d'une molécule est à la fois un meilleur oxydant et un meilleur

réducteur. L'électron promu à une orbitale de niveau supérieur sera plus facilement transférable qu'un électron à l'état fondamentale de la même molécule. De même, l'orbitale devenue vacante lors de l'excitation est susceptible d'accepter un électron d'un donneur ayant l'énergie correspondante. Ces processus sont décrits à la Figure 1.5.

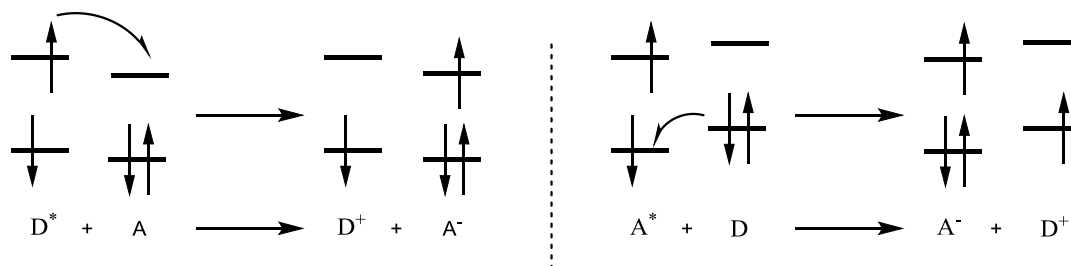


Figure 1.5 : Processus de transfert d'électron.

Tous les processus mentionnés jusqu'ici ont leur propre vitesse. L'ensemble de ces processus compétitionnent entre eux et dépendent fortement des molécules impliquées. Une généralité peut cependant être mise de l'avant : la fluorescence est presque toujours plus rapide que la phosphorescence, une conséquence des conversions internes plus rapide que les CIS, ces derniers étant interdit selon les règles de sélection. L'addition des vitesses de l'ensemble des processus de désactivation possibles pour une molécule reflète son temps de vie excité. Ce paramètre joue un rôle important lors de l'élaboration d'une réaction photochimique. Plus une molécule reste excitée longtemps, plus elle aura le temps d'accomplir le processus voulu.

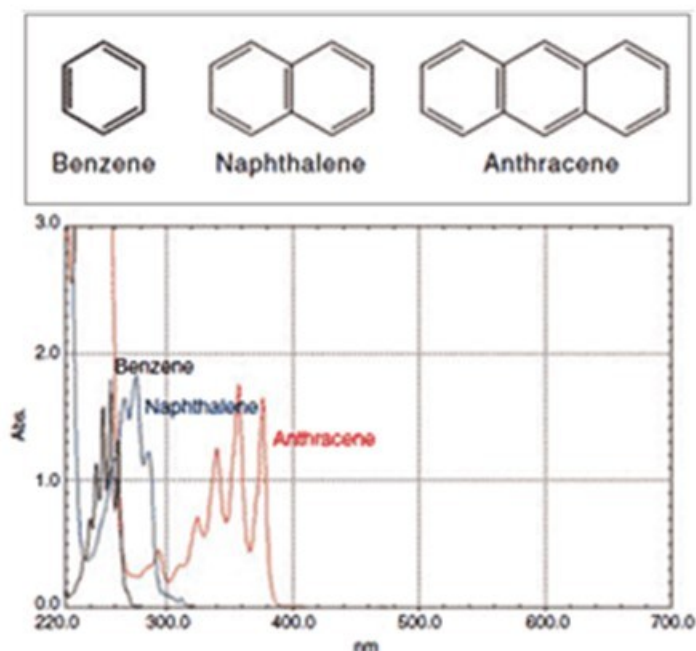
Un autre concept clé qui inclut la compétition de tous les processus possibles d'une molécule est le rendement quantique, usuellement noté  $\Phi$ . Ce paramètre est défini comme étant le rapport entre le nombre de molécules qui effectue le procédé en question sur le nombre de molécules qui ont absorbé un photon. L'équation ci-dessous montre le rendement quantique de fluorescence noté  $\Phi_f$  :

$$\Phi_f = \frac{\text{Nombre de molécules qui fluoresce}}{\text{Nombre de molécules ayant absorbé un photon}} \quad \text{Eq. 3}$$

Il est alternativement possible d'utiliser les constantes de vitesse associées à chaque procédé pour déterminer le rendement quantique. Le rendement quantique de fluorescence prend la forme suivante de l'équation 4 où  $k_f$  est la constante de vitesse de fluorescence et  $k_i$  représente les constantes de vitesse de tous les autres procédés possibles. Le rendement quantique est donc un indicateur de l'efficacité d'un processus de l'état électronique excité d'une molécule.

$$\Phi_f = \frac{k_f}{\sum_i k_i} \quad \text{Eq. 4}$$

Il a été mentionné plus haut que les longueurs d'onde utilisées en photochimie organique concernent les régions du visible et une partie de l'UV. Ces radiations sont comprises entre 800 nm et 200 nm approximativement, ce qui correspond à environ 150 kJ/mol – 600 kJ/mol. Les énergies de dissociation de liaisons de liens communément observées en chimie organique chevauchent cet intervalle énergétique. Ces photons ont donc la possibilité de briser des liens sans ioniser la molécule cible. Le choix de la longueur d'onde est un paramètre d'importance dans la conception d'un système photochimique. Ce n'est pas tous les composés organiques qui absorbent à la même longueur d'onde. La lumière visible n'est que peu absorbée par les molécules organiques. Il existe évidemment beaucoup d'exceptions à cet énoncé mais il reste qu'en général, les petites molécules organiques saturées absorbent dans la région des UV. Étendre le système  $\pi$  d'un composé permet de réduire l'énergie du photon nécessaire à l'excitation de ce composé. Cette tendance est illustrée par les spectres d'absorption du benzène, du naphthalène et de l'anthracène où l'on voit bien un déplacement bathochromique plus le système  $\pi$  est grand (Figure 1.6).



Pour ces raisons l'utilisation de la lumière UV a historiquement été la méthode de choix. Cependant les dernières décennies ont vu l'apparition de nombreuses méthodologies utilisant la lumière visible venant combler l'espace laissé par les limitations de l'irradiation aux UV. La plus haute énergie associée aux UV rend ces photons nocifs pour la santé. Il est donc impératif d'avoir des montages expérimentaux protégeant l'opérateur. De plus, ces montages doivent être transparents à ces longueurs d'onde ce qui n'est pas le cas du verre utilisé habituellement. Le quartz, plus onéreux, est requis pour ce

type de montages. Aussi, l'énergie impliquée peut facilement briser des liens C-C et donc générer de nombreux sous-produits indésirables en plus de limiter la complexité structurale des substrats. La prochaine section traitera de l'utilisation de la lumière visible en photocatalyse et de la chimie photorédox.

## 1.2 Photocatalyse

La photocatalyse est définie par le livre d'or de l'UICPA comme étant « Un changement dans la vitesse d'une réaction chimique ou son initiation par l'action de radiation UV ou visible en la présence d'un photocatalyseur qui absorbe la lumière et est impliqué dans la réaction [sans être consommé] ». Ces photocatalyseurs fonctionnent selon deux mécanismes prévalents déjà introduits plus haut : un transfert d'énergie ou un transfert d'électron. Ce dernier est celui qui a le plus contribué ces dernières années à l'avancement de cet axe de recherche. Puisqu'il s'agit de chimie rédox, on emploie le terme photorédox pour décrire ce mode opératoire.

### 1.2.1 Catalyse photorédox

Les photocatalyseurs (PC) utilisés en chimie organique peuvent se présenter sous diverses formes (Figure 1.7). Les PC à base de métaux de transition sont probablement les plus utilisés et les plus étudiés de nos jours. En effet, le chlorure de tris(bipyridine)ruthenium(II) est le PC le plus commun et documenté.<sup>7</sup>

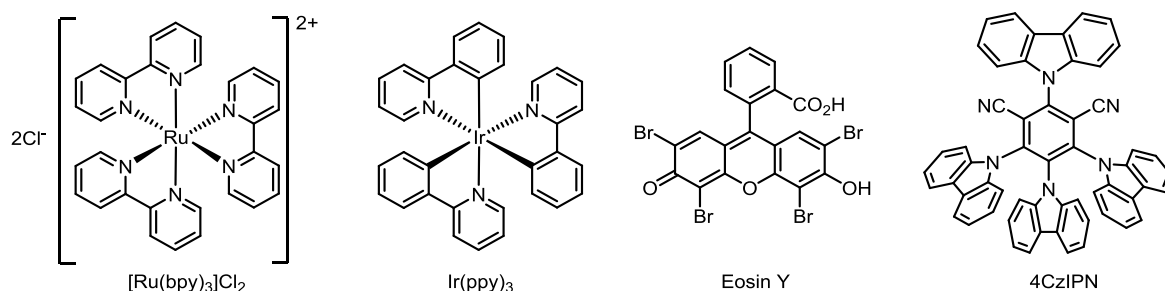


Figure 1.7 : Exemple de photocatalyseur commun.

L'absorption d'un photon vers 450 nm par ce complexe résulte en un transfert de charge métal-ligand (MLCT, Figure 1.8). Un électron d'une orbitale du métal (HOMO) sera excité vers une orbitale antiliante (LUMO) centrée sur un des ligands bipyridine. Cet état électronique excité est susceptible de subir soit un transfert d'électron ou, plus rarement un transfert d'énergie. Deux options sont possibles pour le transfert d'électron selon les conditions réactionnelles. Un donneur (D, Figure 1.8) d'électron

sacrificiel peut être utilisé pour générer l'espèce  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$ , un excellent réducteur, qui pourra transférer un électron à un substrat (S, Figure 1.8) pour ainsi régénérer le catalyseur de départ et produire un intermédiaire réactionnel qui réagira selon les conditions employées. On parle de cycle réductif ou de désactivation réductive (*reductive quenching*) du catalyseur. De la même manière, si un accepteur d'électron (A, Figure 1.8) est présent, on aura affaire à un cycle oxydatif ou désactivation oxydative (*oxydative quenching*)

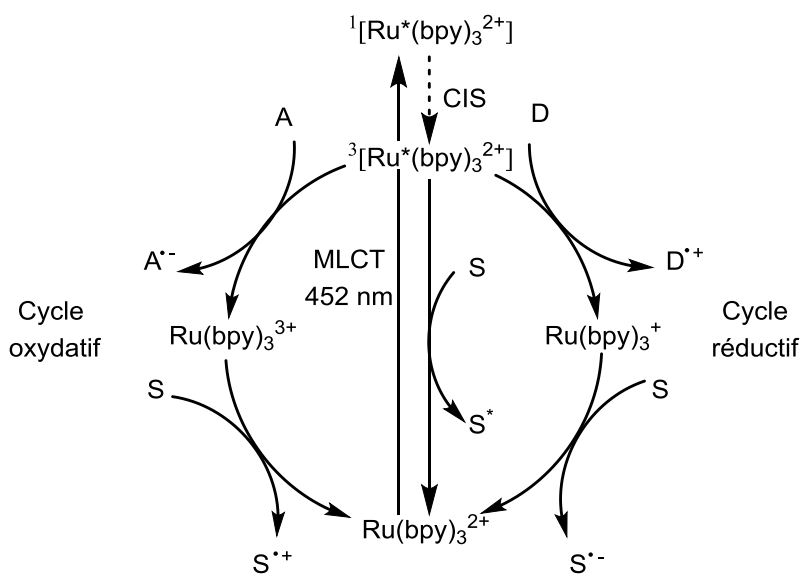


Figure 1.8 : Cycle oxydatif et réductif du  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$

La première réaction photocatalysée par un complexe de ce type a été rapportée par Kellogg<sup>8</sup> en 1978. Les auteurs ont démontré l'accélération de la réduction de sel de sulfonium par une dihydropyridine en présence de ruthénium.

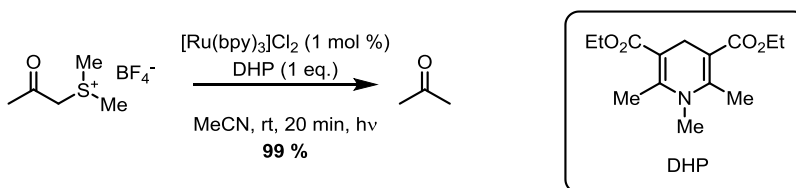


Schéma 1.1 : Réduction d'un sel de sulfonium par Kellogg.

Quelques autres protocoles ont été rapportés dans les années subséquentes<sup>9</sup>, mais c'est vraiment à la fin des années 2000 que l'intérêt pour cette chimie a grandi rapidement. Les succès de MacMillan<sup>10</sup>, Yoon<sup>11</sup> et Stephenson<sup>12</sup> à développer de tels systèmes catalytiques ont réveillé l'intérêt d'une multitude d'autres chercheurs. MacMillan a combiné l'organocatalyse à la photorédox pour établir un protocole d'alkylation

asymétrique en  $\alpha$  d'aldéhydes<sup>10</sup>. Le mécanisme proposé pour cette réaction lie le cycle catalytique photorédox du PC au cycle organocatalytique (Figure 1.9). Ces travaux ont amené son groupe de recherche à développer de nombreux autres protocoles alliant deux cycles catalytiques distincts. Depuis, plusieurs méthodes faisant usage de systèmes bicatalytiques photocatalyse/catalyse «traditionnelle», maintenant nommé : catalyse synergique (*synergistic catalysis*), ont fait surface.<sup>13</sup>

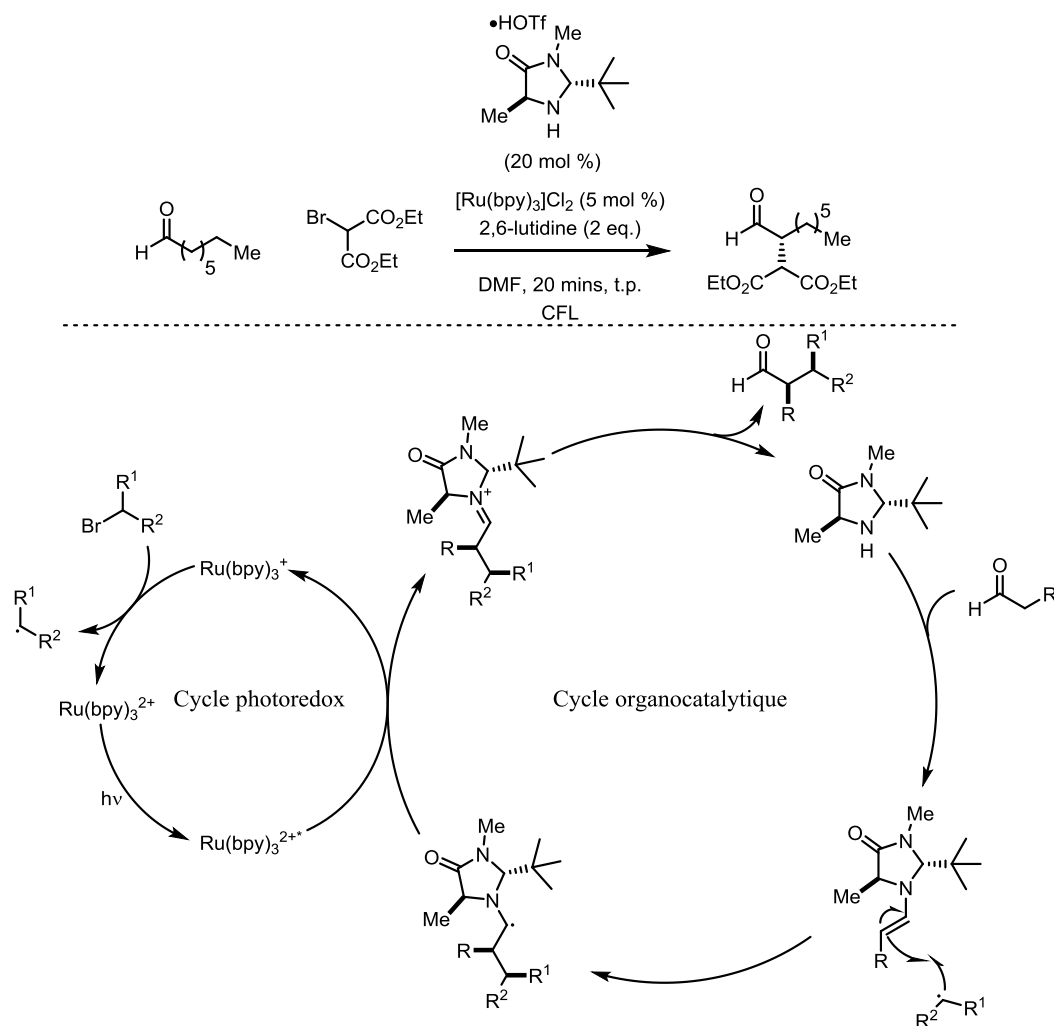
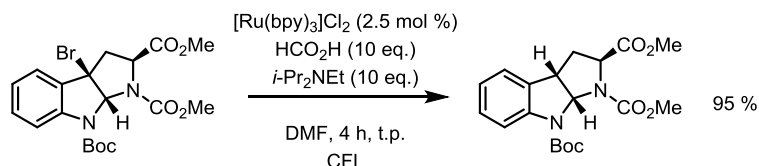


Figure 1.9 : Catalyse synergique de MacMillan

Quant à Yoon, son groupe de recherche s'est penché sur des réactions de cycloaddition [2+2] intramoléculaire d'énones d'aryles catalysées au  $[Ru(bpy)_3]Cl_2$  avec un sel de lithium comme acide de Lewis. Ils ont obtenu de bons à d'excellents rendements (54% - 98%) de cycloadduits intramoléculaires analogues à **1.1** (Schéma 1.2). De son côté, en 2009, Stephenson a publié une méthode de déshalogénéation

réductive encore une fois catalysée au  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ . Les auteurs ont contourné l'utilisation déplaisante de réactifs d'étain toxique par des conditions photochimiques plus douces.

Stephenson (2009)



Yoon (2008)

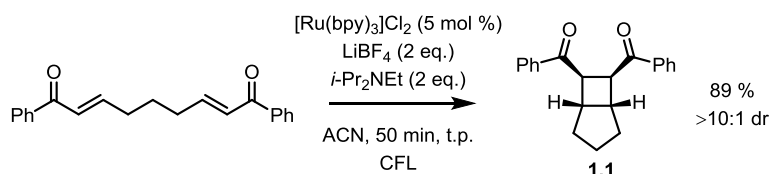


Schéma 1.2 : Contribution de Stephenson et Yoon à la photorédox.

### 1.2.2 Photorédox de complexes de cuivre(I)

Les protocoles photorédox les mieux établis utilisent des PC à base de ruthénium ou d'iridium principalement. La stabilité et les propriétés photophysiques de ces complexes en font d'attractants candidats. En revanche, la rareté de ces métaux freine leur utilisation à l'échelle industrielle et ne sont pas les meilleurs dans l'optique du développement durable. Le besoin d'avoir des PC robustes, efficaces et peu coûteux ont mené à l'élaboration d'un grand nombre d'alternatives au ruthénium et l'iridium.<sup>14</sup> Le cuivre est un métal abondant, abordable et dont les propriétés photophysiques sont bien établies.<sup>15</sup> Il est maintenant reconnu qu'il est faisable de modifier la photophysique des complexes métalliques de cuivre en modifiant les ligands<sup>16</sup>. En effet, la communauté scientifique a reconnu qu'il est aisé de remplacer un des ligands par un ligand donneur bisphosphine ou de modifier l'électronique et les effets stériques des ligands dans le but d'obtenir de meilleurs temps de vie à l'état électronique excité et de modifier le maximum et l'intensité d'absorption<sup>17</sup>. Les complexes de cuivre ont tendance à avoir un meilleur potentiel de réduction les rendant propices à des mécanismes passant par leur cycle oxydatif<sup>18</sup>.

Chronologiquement, ce sont les halogénures de cuivre(I) qui ont été les premiers à être utilisés en présence de lumière UV, ce qui ne laissait que peu de marge de manœuvre à l'ajustement des propriétés photophysiques. Il est connu depuis la fin des années 1970 que le chlorure de cuivre(I) est capable de

photocatalyser des réactions organiques. En 1977, Kutal a rapporté l'isomérisation de valence du norbornadiène en quadricyclène<sup>19</sup> par l'irradiation UV en présence de sels de cuivre(I). Les auteurs ont proposé la formation d'un complexe  $\pi$  entre le cuivre et le norbornadiène qui sera subséquemment excité pour donner le produit quadricyclène (Figure 1.9). Peu de temps après, Mitani publie<sup>20</sup> l'addition d'halogénures d'alkyle sur des doubles liaisons électrodéficientes utilisant un système catalytique similaire à Kutal (Figure 1.11), le premier pas dans la fonctionnalisation d'oléfines par voie photochimique.

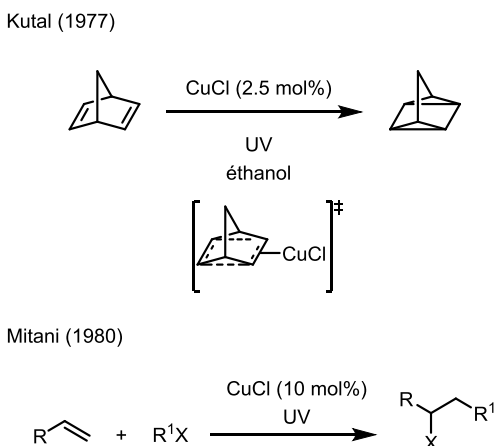


Figure 1.10 : Photocatalyse de sels de cuivre(I)

Simultanément paru à ceux de Kutal, les travaux de McMillin<sup>21</sup> sur les complexes homoleptiques 2,9-diméthylphénantroline de cuivre(I) ont permis d'établir ce complexe comme une alternative au ruthénium pour la catalyse à la lumière visible. En 1987, Sauvage<sup>22</sup> a utilisé le PC **1.2**, (schéma 1.3) pour induire la photodimérisation du bromure de 4-nitrobenzyl ( $\lambda > 400$  nm) dans ce qui a été la première réaction utilisant la lumière visible et un PC de cuivre(I). Malgré cette découverte encourageante, il faudra 25 ans avant que Reiser démontre une réaction d'addition radicalaire par transfert d'atome (*atom transfer radical addition, ATRA*) utilisant le même PC<sup>23</sup>. Ils ont reproduit les succès de Stephenson<sup>24</sup> en remplaçant le PC d'iridium par le  $[\text{Cu}(\text{dap})_2\text{Cl}]$ , **1.2**. Le mécanisme de cette réaction implique une réduction monoélectronique (*single electron transfer, SET*) d'un bromure ou iodure d'alkyle pour générer le radical alkyle qui s'additionnera sur la liaison double du styrène (schéma 1.3). Le radical ainsi formé redonnera un électron au cuivre pour régénérer le catalyseur et se fera trapper par l'halogénure. Par le même mécanisme, ce catalyseur permet aussi de générer des radicaux benzyliques et de les additionner sur des éthers d'énols silylés ou des styrènes<sup>17</sup>. Il a aussi été démontré que les chlorure de sulfonyles perfluorés<sup>25</sup> peuvent aussi être additionnés de la même manière. Les plus récents travaux de bifonctionnalisation d'oléfines par *ATRA* ont été publiés par Reiser, Fu et Peter suivi de Yu et Li en 2018. Ces méthodes



étendent le type de substrats qu'il est possible d'utiliser dans ce genre de réactions sans nécessairement passer par le même mécanisme.

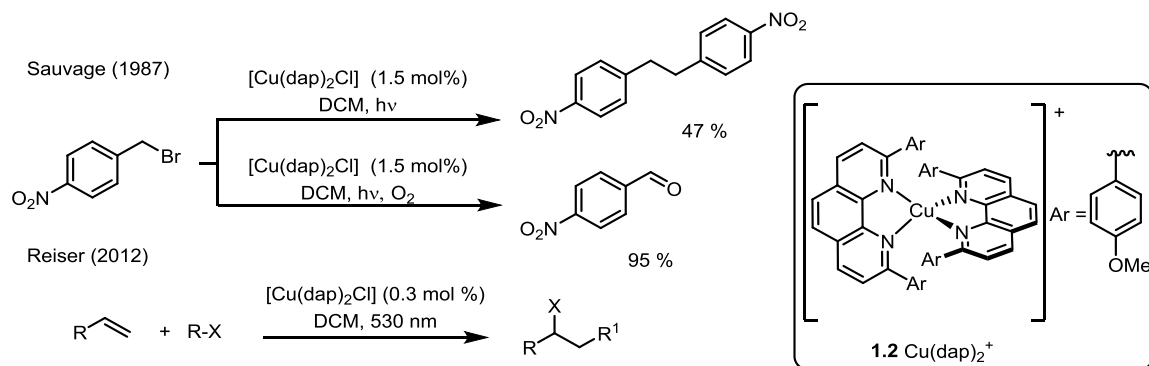


Schéma 1.3 : Première et récente utilisation d'un photocatalyseur à base de cuivre.

Les autres mécanismes connus de la photocatalyse au cuivre procèdent de manière similaire à celui décrit plus haut. Dans ces mécanismes, l'espèce de cuivre excité agit encore un donneur d'électron qui mènera à la formation du radical **1.3** (Figure 1.11) et un intermédiaire  $Cu^{II}L_n$ , **1.4**. Après cette étape, deux chemins sont envisageables. Dans le chemin A, le  $Cu^{II}L_n$  (**1.4**) échange un ligand avec un partenaire de couplage nucléophile (Nu). Un transfert de ce nucléophile au radical **1.3** donne le produit de couplage et régénère le catalyseur. L'autre possibilité (B) implique une recapture du radical formé initialement par le cuivre pour donner une espèce de cuivre (III)  $R-Cu^{III}L_{n-1}$ , (**1.5**) qui pourra subir un échange de ligand pour former  $R-Cu^{III}L_{n-1}-Nu$  (**1.6**). Une élimination réductrice s'en suit pour donner le produit de couplage et reformer le catalyseur.

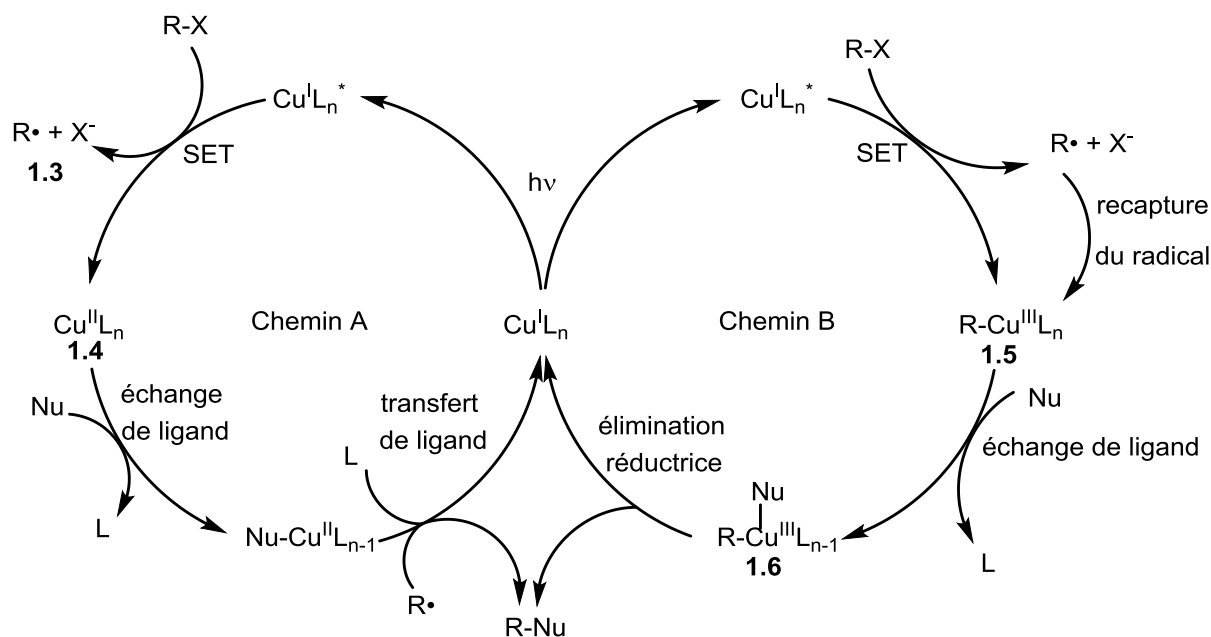


Figure 1.11 : Différents paradigmes mécanistique de photocatalyseur de cuivre(I).

### 1.3 Photochimie en débit continu.

Dans la dernière décennie, la chimie en débit continu s'est imposée comme une méthode alternative de choix pour la photochimie. Les réactions photochimiques en lot (*batch*) souffrent en effet de limitations inhérentes à l'utilisation de la lumière comme « réactif ». L'absorption d'un photon par une molécule cible devient problématique lorsque le chemin optique pour s'y rendre est long. Conséquemment, lorsque la réaction se déroule dans un ballon à fond rond ou un pilulier, la lumière pénétrera efficacement à peine deux millimètres après avoir passé les parois du vaisseau réactionnel.<sup>26</sup> En plus, si la solution est opaque ou trouble, on peut s'attendre à de longs temps de réaction. De longues réactions amènent souvent son lot de sous-produits indésirables qui se traduit inévitablement par une perte de rendement. Ces raisons font en sorte qu'il n'est pas pratique d'utiliser la photochimie dans des applications à grande échelle. Compte tenu des progrès réalisés en photochimie, des conditions douces associées à cette chimie, du faible coût énergétique de la lumière visible et de son abondance, il est souhaitable de pouvoir développer des montages photochimiques permettant la production de grandes quantités de matériel rapidement. L'irradiation d'un long tube dont le diamètre total est de moins de deux millimètres contenant la solution à irradier permet d'annuler le problème de pénétration de la lumière. Autrement dit, la très grande surface de contact avec la lumière diminue grandement le temps de

réaction.<sup>27</sup> Un autre atout à cette méthode est la modularité des montages de photochimie en débit continu qui sont souvent construits par les chercheurs eux-mêmes. Cela permet d'accommoder une vaste gamme de moyens d'irradiation, de formes de réacteurs et de conditions réactionnelles (homogène, hétérogène, réactif gazeux etc.). Pour les montages les plus simples, ceux-ci peuvent être facilement construits sans grand moyen et sans trop de connaissances techniques approfondies, facilitant son implémentation en industrie et en milieu académique au niveau gradué comme sous gradué.<sup>28</sup>

Le début des années 2000 a vu apparaître les premiers balbutiements de la photochimie en débit continu. En 2001, Jensen a démontré l'utilisation d'un micro réacteur pour la dimérisation de la benzophénone en benzopinacol, médiée par la lumière UV.<sup>29</sup> L'année suivante, le groupe de Kitamura montre la cyanation du pyrène utilisant leur propre micro réacteur irradié à l'UV.<sup>30</sup> En 210 secondes, ils parviennent à obtenir 73% de rendement du 1-cyanopyrène. Quelques années plus tard, Berry et Booker-Milburn<sup>31</sup> développent un montage facilement reproductible et modulable facilitant la synthèse à grande échelle. Ce montage est constitué d'un tube en FEP (*fluorinated ethylene propylene*) enroulé autour d'un puit d'immersion entouré d'un manteau refroidissant, le tout transparent aux UV. (Figure 1.12)

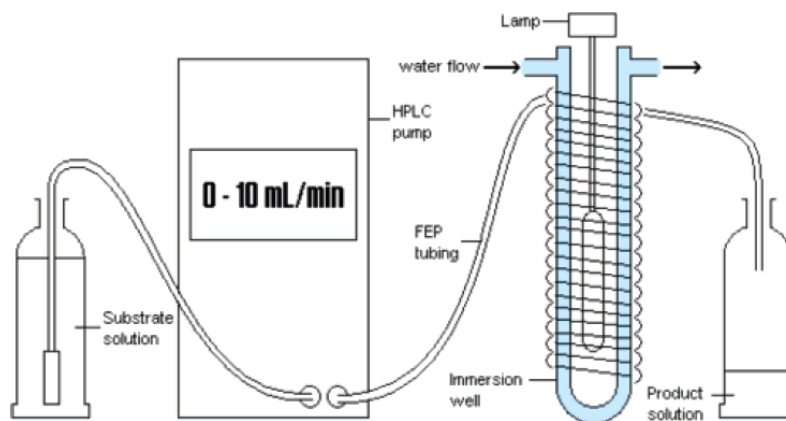


Figure 1.12 : Réacteur de type Booker-Milburn.

Dans leur publication, les auteurs démontrent l'efficacité de leur montage en synthétisant 500 g du cyclobutène **1.7** et 175 g de l'azépine **1.8** (Figure 1.13) en une période de 24 heures seulement. Depuis, diverses méthodes photochimiques en débit continu UV ont vu le jour<sup>31-32</sup>.

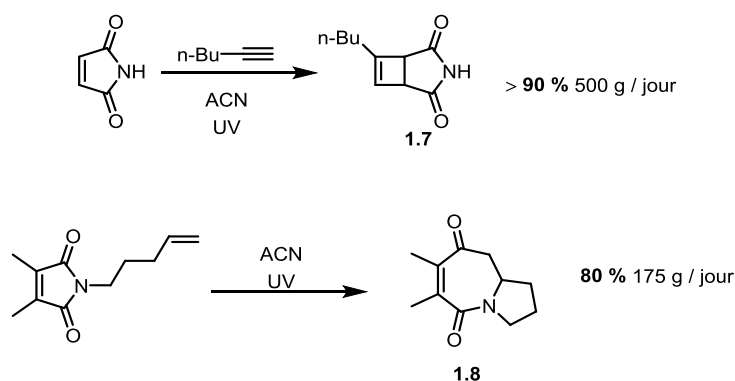


Figure 1.13 : Démonstration de l'efficacité du réacteur photochimique.

La synthèse de l'artémisinine par Lévesque et Seeberger<sup>33</sup> (Figure 1.14) exemplifie parfaitement l'utilité que peut avoir la photochimie en débit continu. Ils ont réussi à combiner trois étapes en une seule pour obtenir 39 % de rendement d'un produit naturel complexe. Leurs travaux ont permis d'assurer un approvisionnement constant d'un des meilleurs agents antipaludiques.

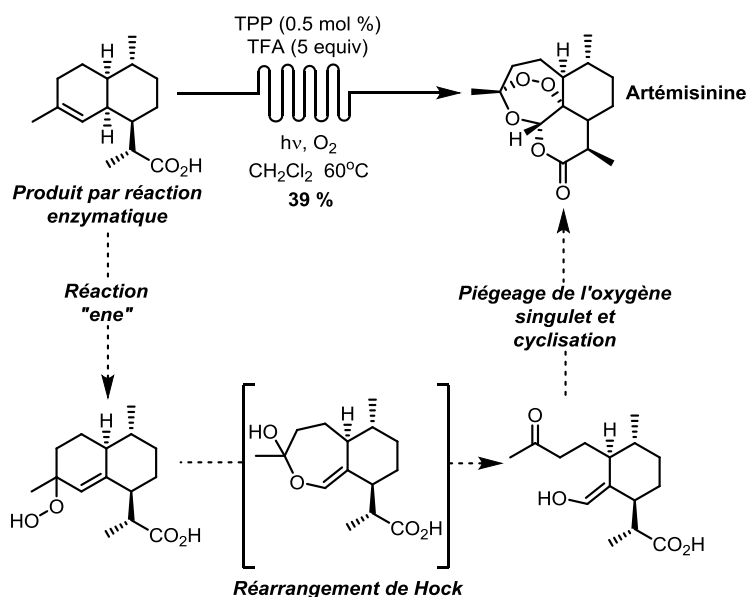


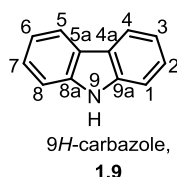
Figure 1.14 : Synthèse de l'artémisinine de Seeberger et Lévesque.

La résurgence de la lumière visible a vu décupler la quantité de protocoles photochimiques en débit continu. De nombreux protocoles initialement développés en lot (*batch*) ont vu leurs temps de réaction et/ou leur charge catalytique diminuer lors de leur transposition en débit continu.<sup>27b, 32c, 34</sup> De plus, la pertinence de développer des méthodes de synthèse en débit continu de composés thérapeutiques

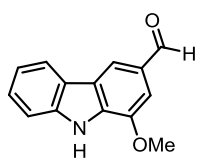
incite les chercheurs à adapter, à cette technique, des méthodologies connues de synthèse d'hétérocycles. La prochaine section introduira donc une classe d'hétérocycles azotés, les carbazoles, dont plusieurs sont des agents thérapeutiques.

## 1.4 Carbazoles

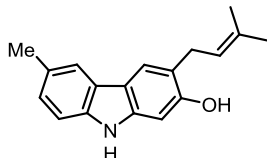
Le 9*H*-carbazole (**1.9**, Figure **1.15**) est une molécule hétérocyclique aromatique décrite pour la première fois en 1872 par Greabe et Glaser<sup>35</sup>. Cette molécule et plusieurs autres carbazoles substitués sont isolés à partir du goudron de houille par distillation<sup>36</sup>. L'isolation et la découverte de propriétés antibiotiques de la murrayanine en 1965<sup>37</sup> a éveillé l'intérêt de la communauté scientifique envers ces molécules. Depuis, les carbazoles sont surtout présents dans le domaine pharmaceutique et en science des matériaux.



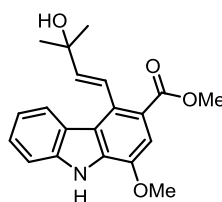
Produits naturels



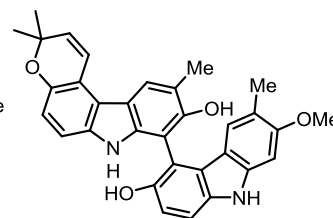
**murrayanine**  
antifongique  
antibactérien



**siamenol**  
anti-VIH

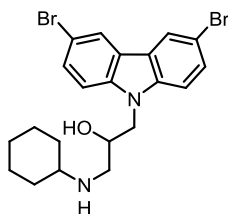


**clausamine E**  
cytotoxique

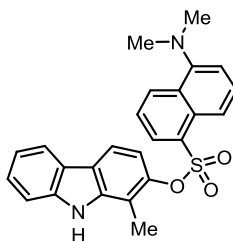


**clausenawalline E**  
antibactérien

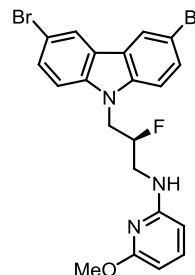
agents synthétiques



agent  
antipaludique



potentiel agent  
chimiothérapeutique



**P7C3-A20**  
neuroprotecteur  
parkinson

Figure 1.15 : 9H-carbazole ainsi que des carbazoles ayant une importance biologique.

Pour commencer, de nombreux agents thérapeutiques comportant des carbazoles sont connus.<sup>38</sup> Synthétiques ou naturels, ces molécules ont un impact sur la santé humaine comme animale.<sup>39</sup> La Figure 1.15 montre quelques exemples de carbazoles actifs biologiquement produit naturellement ou synthétiquement et leurs utilisations.<sup>40</sup>

Ensuite, la science des matériaux fait aussi bon usage de ces motifs structuraux. Leurs stabilités thermique et photochimique,<sup>41</sup> la variété de méthodes de synthèse et la faciliter à modifier les carbazoles sont des raisons qui ont poussé beaucoup d'équipes de chercheurs à investiguer leurs usages dans des matériaux optoélectroniques<sup>42</sup> et des polymères conducteurs d'électricité<sup>43</sup> (Figure 1.16). Les carbazoles entre aussi dans la conception de pigments pour des cellules solaires<sup>44</sup> et une autre application de polymères à base de carbazole est la conception de matière microporeuse utilisée dans la capture et le stockage de gaz<sup>45</sup>.

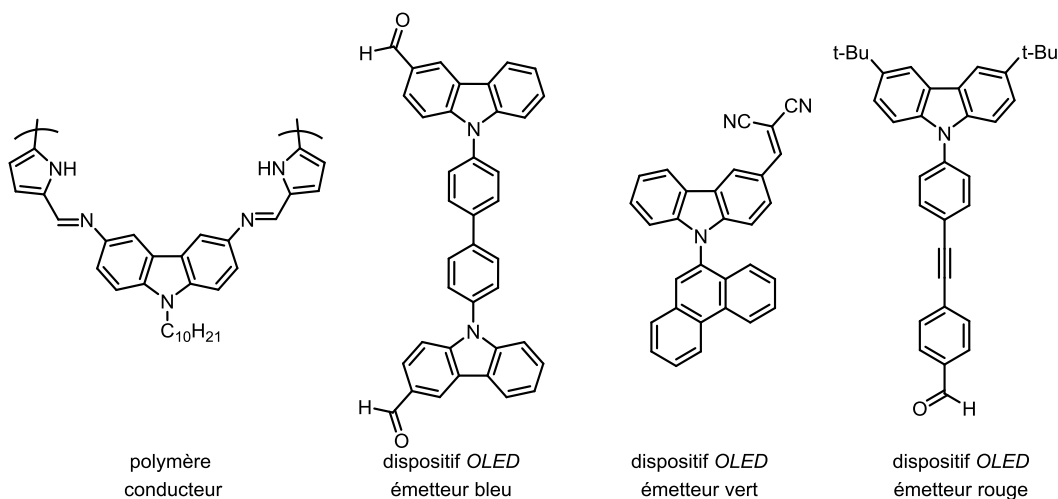


Figure 1.16 : Exemples de carbazoles utilisés en optoélectronique.

Considérant l'intérêt généré par cette classe d'hétérocycles dans plusieurs domaines de la chimie, les méthodologies de synthèse de carbazoles sont nombreuses. Ces protocoles passent le plus souvent par la formation du lien C-N ou C(4a)-C(5a) (*vide infra*). Néanmoins, d'autres types de réactions sont connues (Figure 1.17) et seront décrites rapidement.

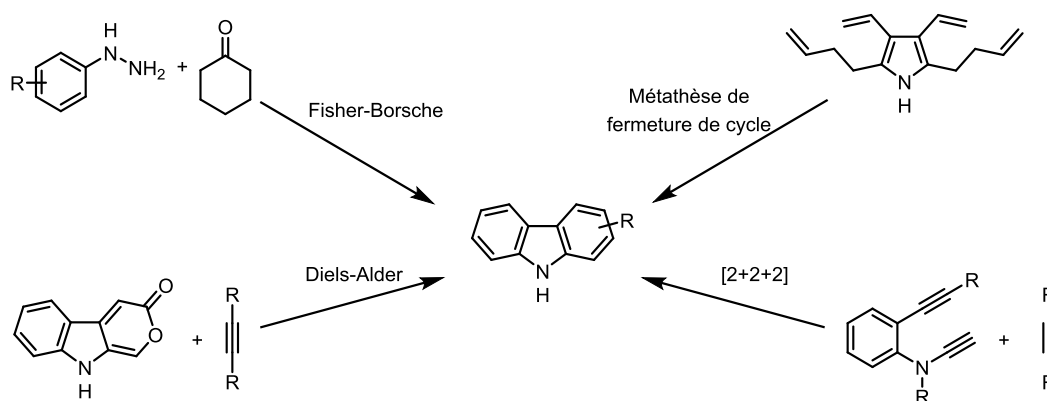


Figure 1.17 : Méthode de synthèse de carbazoles.

Une modification de la synthèse d'indole de Fisher développée par Drechsel et Borsche<sup>46</sup> a permis la synthèse de carbazoles. De la même manière que la réaction d'origine, l'hydrazine condense sur le carbonyle pour former l'hydrazone. L'énamine correspondant subit un réarrangement sigmatropique [3,3] pour former le tétrahydrocarbazole qui sera oxydé en carbazole (Figure 1.18)

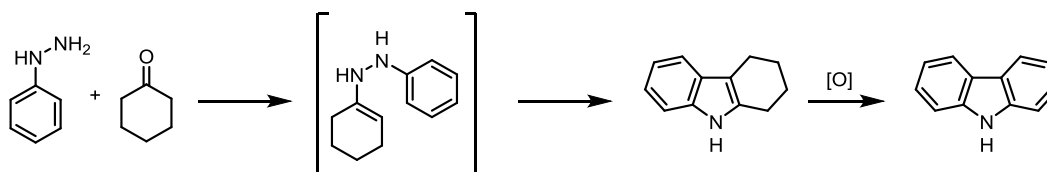


Figure 1.18 : Synthèse de carbazole de Fisher-Borsche.

Yoshida a démontré l'utilisation d'un catalyseur de Grubbs pour obtenir des carbazoles. Dans l'optique de synthétiser des indoles,<sup>47</sup> les chercheurs ont appliqué la métathèse de fermeture de cycle (RCM) sur des pyrroles. En modifiant leur pyrrole de départ pour effectuer une double fermeture de cycle, ils ont isolé 81 % du carbazole correspondant, provenant de la déshydratation du dihydrocarbazole formé lors de l'étape de RCM (Figure 1.19).

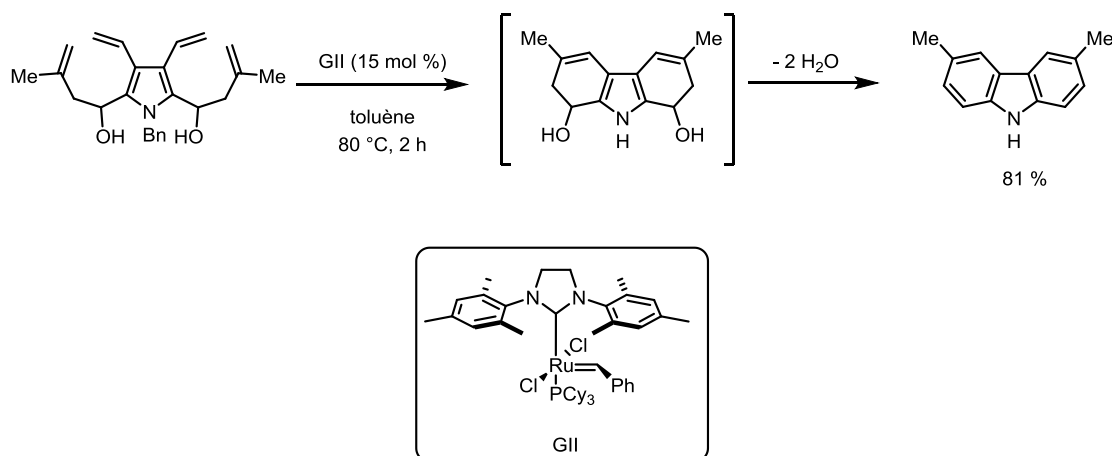
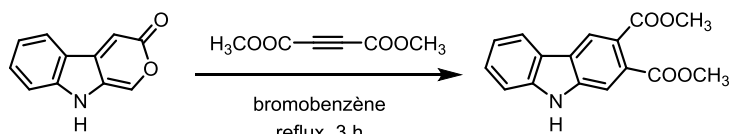


Figure 1.19 : Double métathèse d'alcène pour la synthèse de carbazole.

Des réactions de cycloaddition sont aussi connues pour synthétiser des carbazoles.<sup>48</sup> Un exemple de Diels-Alder a été décrit par Moody.<sup>49</sup> Ils utilisent, entre autres, l'éthynedicarboxylate de diméthyle (DMAD) comme diénophile et le pyranoindole (Figure 1.20) dans une séquence Diels-Alder/rétro Diels-Alder pour former le carbazole. Enfin, des exemples de cyclotrimérisation [2+2+2] ont aussi été publiés. La première synthèse totale de l'antiostatine A<sub>1</sub> comporte une cyclotrimérisation catalysée au rhodium<sup>50</sup> pour former le squelette carbazole de cet agent antioxydant (Figure 1.20).

Cycloaddition [4+2]



Cycloaddition [2+2+2]

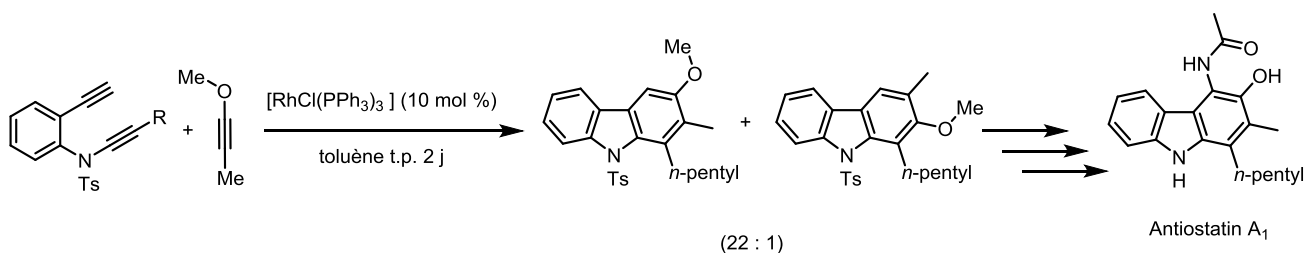


Figure 1.20 : Cycloaddition menant à des carbazoles

En ce qui a trait à la formation du lien C-N, la réaction de Cadogan est probablement un des plus vieux exemples. Dans cette réaction, le 2-nitrobiphényle (Figure 1.21) subit une cyclisation réductive pour donner le carbazole. Le nitro est réduit en nitrène qui s'insère ensuite dans le lien C-H pour former le



carbazole correspondant. Les conditions réactionnelles rudes ont mené quelques groupes de recherche à apporter des modifications à cette réaction. L'usage de micro-ondes a notamment permis l'accélération de la réaction<sup>51</sup> sans pour autant diminuer la très haute température requise. Kurti et son groupe<sup>52</sup> ont démontré l'efficacité d'un réactif de Grignard à diminuer drastiquement la température requise et le temps de réaction (Figure 1.21).

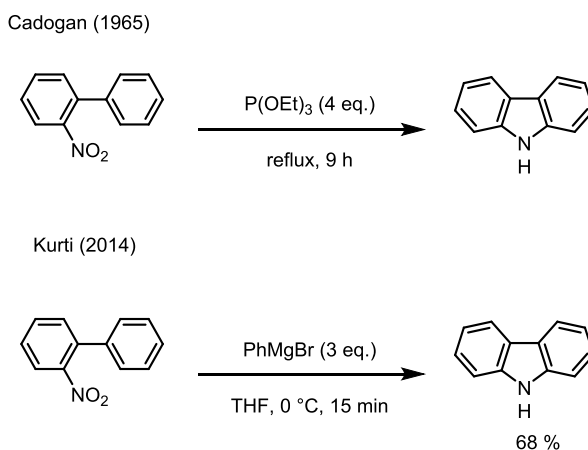


Figure 1.21 : Synthèse de carbazole de Cadogan et amélioration de Kurti

Outre l'utilisation d'un groupement nitro, l'insertion d'un nitrène dans un lien C-H aromatique provenant d'un azoture est une autre stratégie souvent employée pour atteindre les carbazoles. Ce nitrène peut être généré thermiquement, avec ou sans métal de transition<sup>53</sup> et photochimiquement.<sup>54</sup> Sundberg et Williams ont étudié le mécanisme de formation de carbazole<sup>55</sup> par la décomposition photochimique d'azotures en nitrènes dans les années 1970. Depuis, le groupe de Driver a mis à profit cette stratégie pour la synthèse d'hétérocycles azotés.<sup>53a, 56</sup> D'autres stratégies pour former le lien C-N ont été découvertes. La formation de deux liens C-N par une double *N*-arylation d'une amine primaire conduit à la formation de carbazoles substitués (Figure 1.22). Le groupe de Nozaki<sup>57</sup> a couplé un dibromure de biphényle avec une amine primaire dans les conditions de couplage de Buchwald-Hartwig<sup>58</sup> pour former des carbazoles (Schéma 1.4).

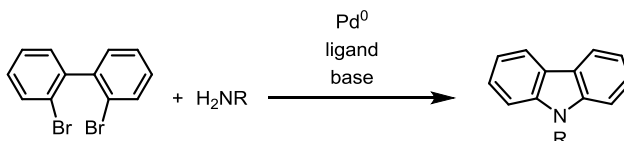


Figure 1.22 : Double *N*-arylation catalysé au palladium.

Le groupe de Chida<sup>59</sup> a utilisé cette stratégie dans la synthèse de la murrastifoline-A : le dibromure **1.10** a été couplé au 3-aminocarbazole **1.11** en présence d'un catalyseur de palladium pour donner le carbazole **1.12** qui sera déprotégé pour finaliser la synthèse.

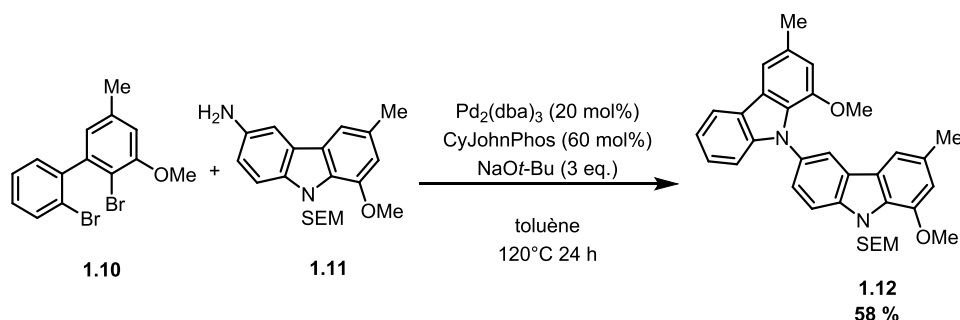


Schéma 1.4 : Synthèse de la murrastifoline-A par le groupe de Chida.

Le motif structurel 2-aminobiphényle<sup>60</sup> s'apprête bien à la formation de carbazoles par la formation d'un lien C-N. Les groupes de Buchwald,<sup>61</sup> Gaunt,<sup>62</sup> Youn<sup>63</sup> et Chang<sup>64</sup> ont tous publié une méthode permettant l'amination C-H oxydative de ce genre de molécule pour donner des carbazoles (Figure 1.23). L'ensemble de ces méthodes permet la synthèse d'une vaste gamme de carbazoles substitués en différentes positions tout en accommodant un large éventail de groupements fonctionnels différents.

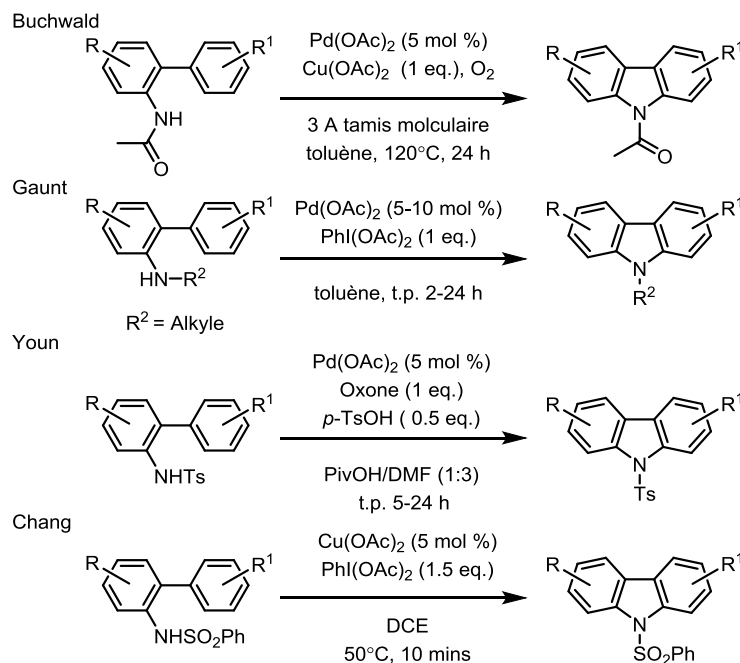


Figure 1.23 : Synthèse de carbazoles provenant du motif biaryle amine.

L'autre voie populaire de synthèse de carbazole consiste en la formation de lien C(4)-C(5). Le groupe de Bedford<sup>65</sup> a montré la faisabilité de construire des carbazoles de façon monotope (*one-pot*) à partir d'aniline et d'un halogénure d'aryle (Figure 1.24). En utilisant des conditions d'amination de Buchwald-Hartwig<sup>58</sup> par exemple, le 2-chloro-*N*-méthylaniline et le bromobenzène sont couplés et ils parviennent à isoler 85 % de *N*-méthylcarbazole après 24 h de reflux dans le toluène.

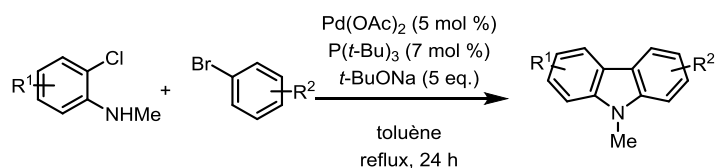


Figure 1.24 : Synthèse monotope de carbazoles.

Ensuite, Ackerman<sup>66</sup> et Larock<sup>67</sup> ont employé la même stratégie dans des conditions relativement similaires. Ackerman a utilisé une aniline libre et un 1,2-dichlorobenzène substitué en présence de palladium, d'un ligand et d'une base. Dans ces conditions, le 9*H*-carbazole est produit à 81 % de rendement en plus d'élargir l'étendue de la réaction précédemment publiée. Larock profite encore de la capacité catalytique du palladium mais en choisissant une approche différente du couplage de Buchwald-Hartwig. L'usage d'un triflate d'aryle silylé pour générer des benzyne avait déjà fait ses preuves dans le groupe de Larock et ailleurs.<sup>68</sup> Les chercheurs ont donc profité de cette réactivité pour tenter la formation de diarylamine suivie d'une activation C-H pour former le carbazole. Pour ce faire, le triflate de 2-(triméthylsilyl)phényle et un 2-iodoaniline sont mis en présence d'un fluorure qui génère le benzyne. Ce benzyne se fait attaquer par l'aniline pour donner le diarylamine correspondant qui subit une activation C-H promue au palladium pour former le carbazole via l'intermédiaire **1.13** (Figure 1.25) commun aux méthodologies de Bedford et d'Ackerman.

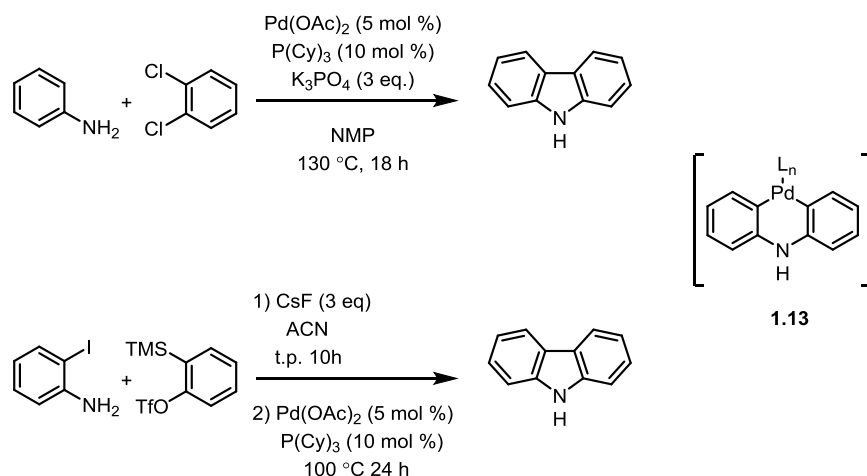


Figure 1.25 : Synthèse de carbazoles rapportée par Ackerman et Larock.

Keith Fagnou a, de son côté, publié une série d'articles<sup>69</sup> concernant l'arylation intramoléculaire par activation C-H catalysée au palladium pouvant mener, entre autres, à des carbazoles (Schéma 1.5).

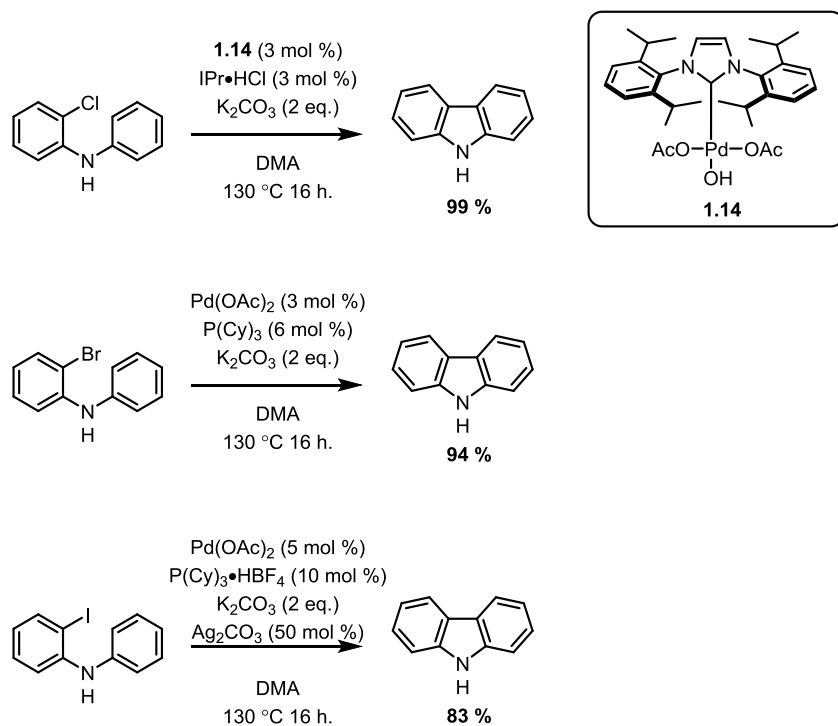


Schéma 1.5 : Contribution de Keith Fagnou à la synthèse de carbazoles

Une double activation C-H pour obtenir le couplage oxydatif de diarylamine non halogénée est une alternative possible aux méthodes présentées ci-dessus qui implique toute une addition oxydante dans un lien carbone-halogène. Il a été démontré que la diphenylamine chauffée à reflux dans l'acide acétique, en présence de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  stœchiométrique, donnait le carbazole à 70 % de rendement.<sup>70</sup> Le groupe de

Knölker<sup>71</sup> a amélioré cette réaction dans leur synthèse totale de carbazoles alcaloïdes dont le siamenol (représenté au Schéma 1.30) en utilisant une quantité catalytique de palladium (Schéma 1.6).

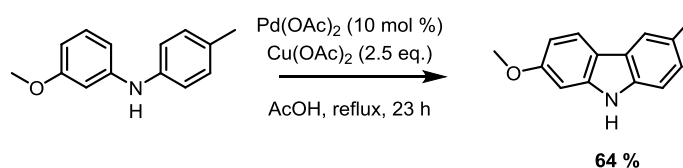


Schéma 1.6 : Couplage oxydatif catalytique utilisé pour la synthèse du siamenol

D'autres améliorations ont été rapportées par Fagnou<sup>72</sup> et un exemple monotope utilisant une aniline et un triflate d'aryle a été développé par Fujii et Ohno<sup>73</sup> (Figure 1.26).

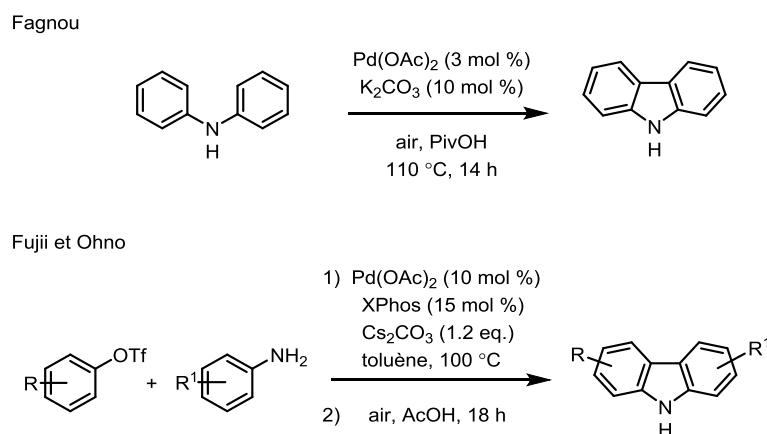


Figure 1.26 : Récent couplages oxydatifs menant à des carbazoles.

Finalement, il est possible d'induire la cyclisation du motif diphenylamine photochimiquement pour obtenir un carbazole<sup>74</sup>. Cette réaction est similaire à la réaction de Mallory.<sup>75</sup> Dans cette réaction, le stilbène subit une électrocyclisation  $6\pi$  photochimique pour donner l'intermédiaire *trans*-dihydrophénanthrène 1.15 (Figure 1.27) qui, en présence d'un oxydant, réaromatise pour donner le phénanthrène. La stéréochimie *trans* observée est contraire à celle obtenue lors de l'électrocyclisation thermique. L'explication repose sur les orbitales impliquées lors de la cyclisation.<sup>76</sup> Selon les conditions employées, la cyclisation aura lieu de manière conrotatoire ou disrotatoire. L'analyse des orbitales frontières impliquées permet de prévoir le mode de cyclisation et donc la stéréochimie de l'intermédiaire. La Figure 1.28 montre les orbitales concernées de l'hexatriène lors de la cyclisation des différents modes.

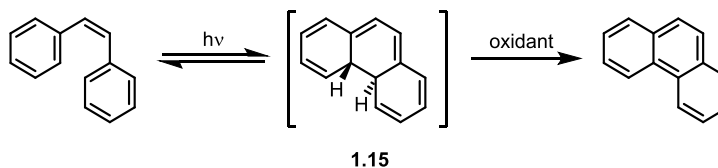


Figure 1.27 : Électrocyclisation  $6\pi$  photochimique du stilbène

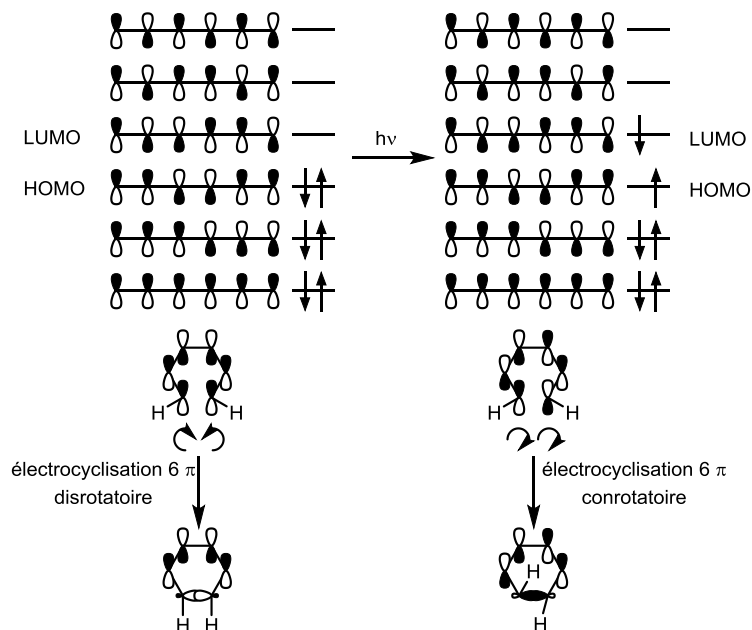


Figure 1.28 : Schémas orbitaux rationalisant la stéréochimie de la cyclisation

De manière analogue au stilbène, la diphenylamine subit aussi une électrocyclisation  $6\pi$  photochimique pour donner un intermédiaire dihydro qui pourra réaromatiser en présence d'un oxydant. Le même raisonnement est utilisé pour prédire la stéréochimie de l'intermédiaire dihydrocarbazole formé lors de la cyclisation. Le mécanisme précis de la cyclisation du *N*-méthyldiphenylamine a été étudié en détail<sup>77</sup> et est résumé (sans oxygène présent) à la Figure 1.29.

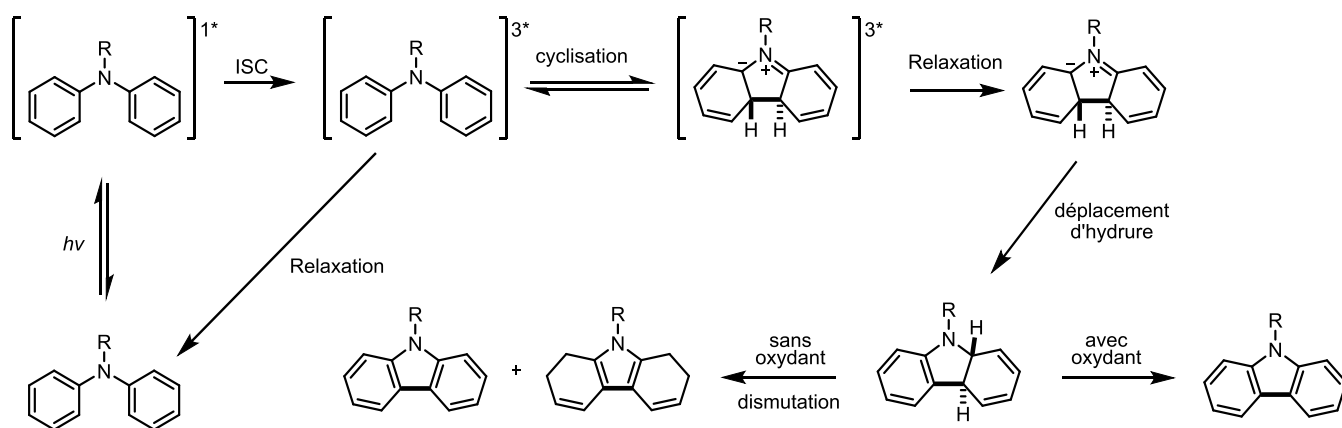


Figure 1.29 : Mécanisme proposé pour la formation de *N*-alkyle carbazoles en condition anaérobie.

## 1.5 Buts des projets de recherche

Les projets discutés dans les prochains chapitres sont l'extension de travaux effectués précédemment dans notre groupe. Augusto Hernandez-Perez Ph.D., avait déjà initié un projet concernant la synthèse photochimique de carbazoles<sup>34b</sup> sous irradiation à la lumière visible résumé à la Figure 1.30. Notez que l'emploi de flèches réactionnelles ondulées démarque une réaction en débit continu.

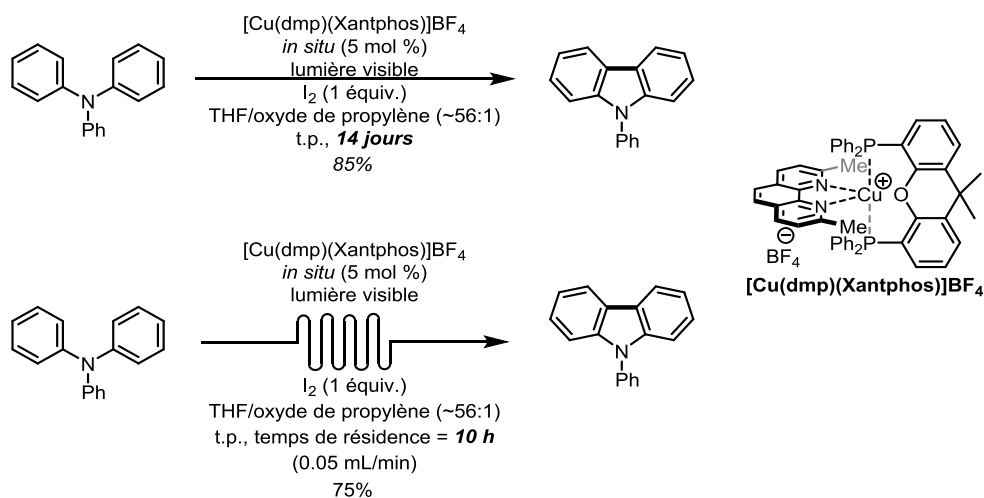


Figure 1.30 : Travaux préliminaires.

Dans cette étude, un photocatalyseur à base de cuivre est formé *in situ*. Sous l'action de la lumière visible, ce catalyseur permet la photoélectrocyclisation de la triphénylamine en *N*-phénylcarbazole. L'énorme temps de réaction requis pour atteindre de bons rendements en lot à pousser la recherche d'un moyen pouvant accélérer la réaction. Le problème se situait dans la faible pénétration de la lumière dans le montage réactionnel et non dans la cinétique de la réaction car la transposition en chimie en débit continu

a permis de considérablement réduire le temps de réaction comme en témoigne la Figure 1.31. De plus, lors d'une réaction contrôlée sous lumière UV (350 nm) utilisant une triphénylamine substituée, un régioisomère différent est observé (Figure 1.31).

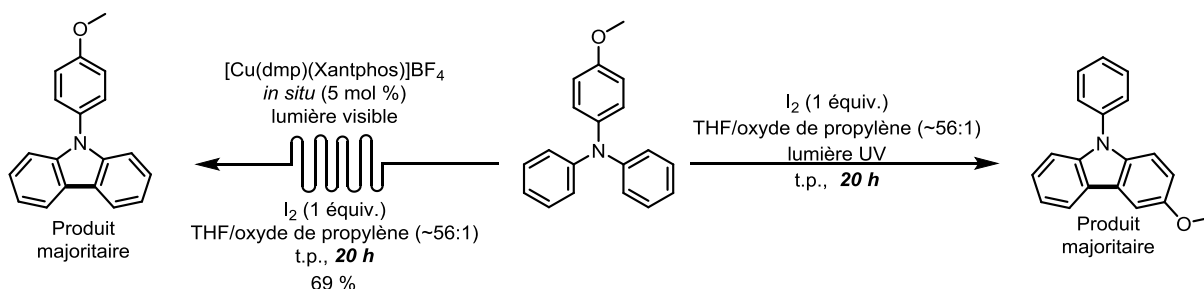


Figure 1.31 : Différentes régiosélectivités observée.

À la lumière de ces résultats, nous avons entrepris d'investiguer les différences entre les conditions UV et visibles. L'idée est de synthétiser une série de triphénylamines différemment substituées et d'observer la différence de régiosélectivité entre les deux méthodes. Il est aussi intéressant de développer la photoélectrocyclisation d'arylamines en méthode de synthèse robuste à l'instar des stilbènes dans la réaction de Mallory. La première étape de ce projet de recherche consiste à concevoir et tester un montage de chimie en débit continu efficace, sécuritaire et facilement reproductible. En effet, lors de la réaction contrôlée mentionnée ci-haut, le montage souffrait de grandes limitations et il aurait été impossible d'effectuer cette étude dans ces conditions. Le prochain chapitre traitera de l'élaboration d'un tel montage et des études ayant permis de confirmer l'efficacité de celui-ci.



## Chapitre 2 : Synthesis of a Carprofen Analog Using a Continuous Flow UV-Reactor.

Antoine Caron, Augusto C. Hernandez-Perez and Shawn K. Collins

Department of Chemistry and Centre for Green Chemistry and Catalysis, Université de Montréal, CP

6128 Station Downtown, Montréal, Québec CANADA H3C 3J7

*Organic Process Research & Development* **2014**, 18, 11, 1571-1574

### Contributions:

- Antoine Caron a contribué au design des expériences, a effectué toutes les manipulations et a participé à la rédaction du manuscrit.
- Augusto César Hernandez Perez a participé à la conception du réacteur photochimique et initié la synthèse du précurseur **6**.
- Shawn K. Collins a contribué au design des expériences et à la rédaction du manuscrit.

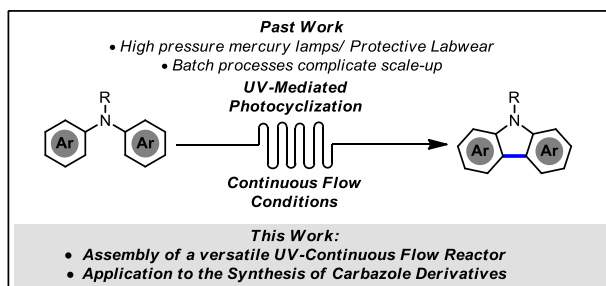
DOI : 10.1021/op5002148

## 2.1 Abstract

A continuous flow UV light reactor has been constructed using commercially available equipment and its efficiency was demonstrated by performing a photocyclodehydrogenation reaction to prepare carbazole derivatives of the drug carprofen.

## 2.2 Introduction

Photochemistry is a powerful tool for organic synthesis but traditional “batch” reactors present a number of disadvantages that prevent its widespread exploitation, particularly in industrial organic synthesis laboratories. Recent advances in continuous flow methods, including microfluidics,<sup>78</sup> have promoted a resurgence in the interest in photochemical synthesis, particularly in light of its reputation as a green strategy.<sup>79</sup> Continuous flow presents several advantages over the typical batch reactor as the small diameter flow reactors afford increased light penetration and improved temperature control, all while providing a convenient avenue for scaling up reactions.<sup>27b</sup> Recently, our group has reported that substituted carbazoles can be prepared via a visible light-mediated photoredox process employing a Cu-based sensitizer in a continuous flow reactor.<sup>34b</sup> The process is analogous to the ultraviolet (UV)-mediated photocyclodehydrogenation of diaryl amines (Figure 2.1).<sup>80</sup>

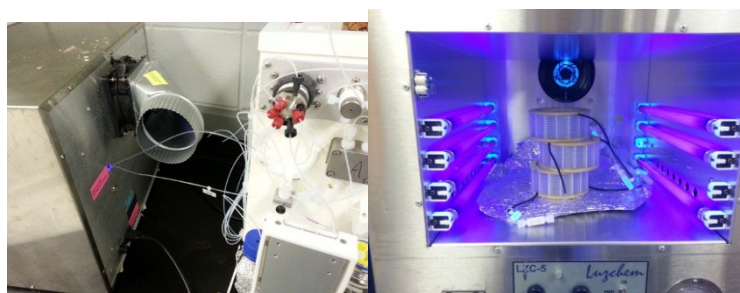


**Figure 2.1** UV-mediated photocyclization of aryl amines to afford carbazoles.

Indeed, UV light-mediated synthetic methods also continue to attract attention as the high energy conditions can promote bond cleavages not easily accomplished by thermal means. UV-light photochemistry has also recently been highlighted as a means for the synthesis of structurally diverse libraries for pharmaceutical applications.<sup>81</sup> We envisioned that a synthetically useful synthesis of carbazole derivatives would also be possible with a suitable UV light flow reactor. Herein, we report on a UV light photochemical flow reactor assembled from commercially available materials and demonstrate its utility in the synthesis of a carprofen<sup>82</sup> derivative.

## 2.3 Result and discussion

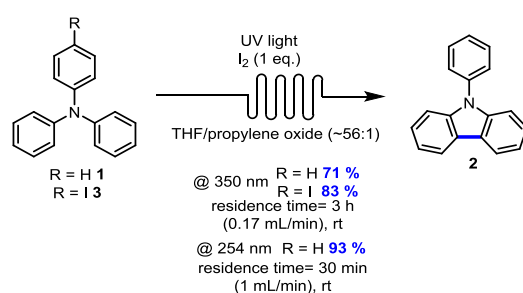
At the outset of this work, no commercial combined UV-reactor/continuous flow set-up was available. During the preparation of this manuscript, the company Vapourtec announced a commercial UV-reactor for use with its own continuous flow apparatus. Consequently, a UV-reactor that was commercially available and easily assembled with existing continuous flow infrastructure was desired. Upon examination of commercial photoreactors, the Luzchem LZC-5 was selected. Advantages of the LZC-5 set-up include its relatively small size (~12x12x8.5 inches) in which various FEP-tubing reactors (or other tubing), can be assembled to provide flexibility for controlling reaction times and accommodating both short and long residence times/volumes. The reactor's size allows it to fit easily in most fumehoods if more ventilation is required. The flow tubing was inserted into the photoreactor through an exhaust port located on the backside and the front door of the photochamber provided easy access to the tubing reactors (Figure 2.2, *bottom*). Both Uniqsis and Vapourtec modules were found to be compatible with the UV reactor and provided identical results. The irradiation wavelength is controlled by side lamps (4 each side) (Figure 2.2, *top*). Although the exchange of different lamps is convenient, the use filters to select certain wavelengths is not possible. While no effort was made to perform reactions at higher or lower temperatures, it should be noted that temperatures inside the box remained relatively constant at various wavelengths as there is sufficient air ventilation in the reactor that the temperature remained slightly above room temperature (< 29 °C) even during the reaction times.<sup>32c, 33, 83</sup>



**Figure 2.2** : Interior of the Luzchem LZC-5 photochamber

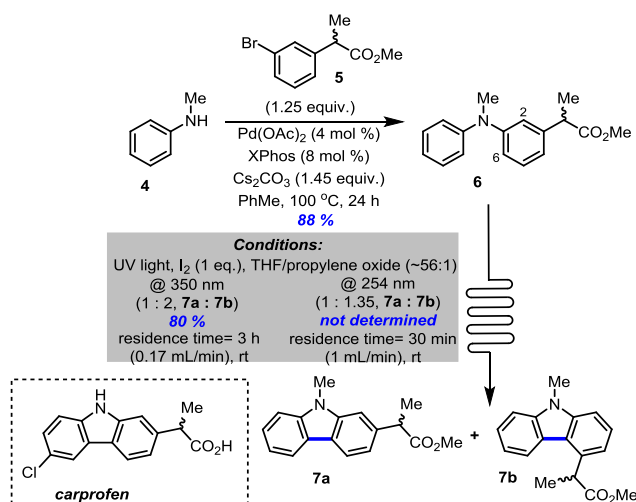
Following assembly of UV reactor/continuous flow set-up, the synthesis of carbazole derivatives was envisioned. Given the abundance of the carbazole nucleus in natural products<sup>38, 84</sup> and bioactive molecules,<sup>40d</sup> it is not surprising that a variety of synthetic methods exist to access various substitution patterns of carbazoles.<sup>53a, 62, 64, 85</sup> Photochemical syntheses remain of interest,<sup>77b-f, 86</sup> particularly in medicinal chemistry programs.<sup>87</sup> As test reactions of the UV reactor/continuous flow set-up, the photocyclization of triphenylamine (TPA) **1** and an iodinated derivative **3** were attempted (Scheme 2.2).

Following a short optimization of the residence time, photocyclization at 350 nm of TPA using an I<sub>2</sub>/propylene oxide oxidant system,<sup>88</sup> afforded *N*-phenylcarbazole **2** in 71 % yield (9.4 mg/h). Interestingly, the photocyclization of the iodo-derivative **3** also afforded *N*-phenylcarbazole as the only isolated product in 83 % yield (11 mg/h). The isolation of a de-iodinated carbazole product is in contrast to the photoredox visible light-mediated synthesis of carbazoles, in which the iodo-substituent remained intact.<sup>6</sup> The cyclization of TPA **1** at 254 nm provided an increased yield and a reduced reaction time (93 % in 30 min, 75mg/h). Under the same reaction conditions (254 nm, 30 min), several other solvents were also effective (dioxane: 53 % **2**; cyclohexane: 83 % **2**). Using toluene gave a good yield (>80 % **2**) but the appearance of new unwanted side-products complicated the purification and accurate determination of yield.



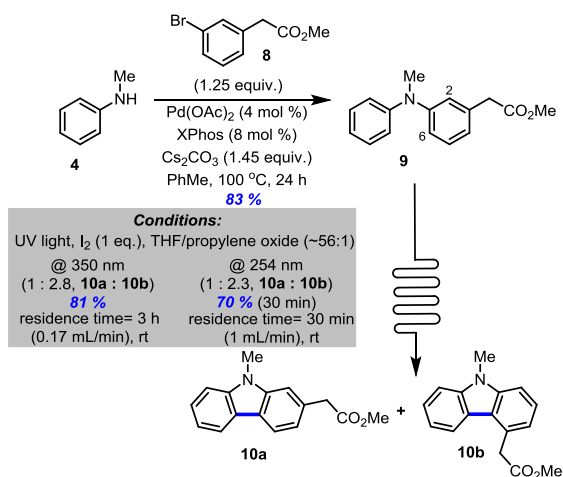
Scheme 2.1 Synthesis of carbazoles via a UV-mediated photocyclization.

Consequently, the synthesis of derivatives of the carbazole-based drug carprofen<sup>9</sup> was investigated as a pharmaceutically relevant target (Scheme 2.2). Carprofen displays non-steroidal anti-inflammatory activity due to inhibition of COX-2 and is often prescribed in animal medicine for pain treatment. A Pd-catalyzed C-N cross coupling was performed between the known bromoarene<sup>89</sup> **5** and *N*-Me aniline **4**. Using a Pd(OAc)<sub>2</sub>/XPhos catalyst system, the desired diaryl amine **6** was obtained in 88 % yield. Next, the amine **6** was dissolved in THF, the oxidant system was added (I<sub>2</sub> and propylene oxide) and amine **6** was pumped through the flow system under irradiation at 350 nm at 0.17 mL/min flow rate for a residence time of three hours. After purification of the crude product on silica gel, the desired cyclized product was isolated as a 1:2 mixture of regioisomers (**7a**: **7b**, 80 % total yield). The carprofen analogs are formed from cyclization at either the 2-position (**7b**) or the 6-position (**7a**) of the substituted aromatic ring. The cyclization of diaryl amine **6** was also investigated under a different wavelength of irradiation. When the diaryl amine **6** was irradiated under the same conditions at 254 nm, the ratio of products changed slightly (1 : 1.35 **7a**: **7b**) however accurate yields were impossible to determine, due to formation of an unidentified product upon irradiation at 254 nm.



Scheme 2.2 Synthesis of carprofen derivatives via a UV-mediated photocyclization.

Given the ratio of regioisomers (**7a** and **7b**) formed from the photocyclization of diaryl amine **6**, the cyclization of a less sterically encumbered ester **9** was attempted (Scheme 1.9). The ester **9** was prepared in analogous fashion as **6**; *N*-methylaniline **4** was coupled with the bromoarene **8** under identical reaction conditions to afford **9** in 83 % yield. Using identical irradiation and flow conditions, the cyclization of **9** was again investigated at two different wavelengths. When **9** was irradiated at 350 nm, the desired cyclized product was isolated as a 1: 2.8 mixture of regioisomers (81 % yield) favoring the product formed from cyclization at the 2-position (**10b**). The observed preference for **10b** is similar to the cyclization of diaryl amine **6**, which afforded **7b** as the major product. When the diaryl amine **9** was irradiated at 254 nm, a similar ratio and yield was obtained (70 %, 1 : 2.3 **10a** : **10b**) but the reaction time could again be shortened to 30 min.



Scheme 2.3. Synthesis of additional carprofen derivatives.

## 2.4 conclusion

In summary, a UV reactor/continuous flow set-up has been assembled using both commercially available flow modules (Vapourtec/Uniqsis) and photoreactors (Luzchem LZC-5). The infrastructure afforded a set-up that enabled use of large reactor volumes and modular control of the UV wavelength of irradiation. Demonstrating the efficiency of the flow set-up, carbazoles were synthesized in good yields on gram scale. In addition, the synthesis of carprofen derivatives was possible and allowed for the synthesis of different regioisomers of potentially interesting carbazole skeletons. Considering the widespread interest in continuous flow methods and the synthesis of heterocycles, the reactor set-up described herein should find wide application in process applications.

# **Chapitre 3: Photochemical Synthesis of Complex Carbazoles: Evaluation of Electronic Effects in Both UV- and Visible-Light Methods in Continuous Flow.**

Augusto C. Hernandez-Perez, Antoine Caron and Shawn K. Collins

Department of Chemistry and Centre for Green Chemistry and Catalysis, Université de Montréal, CP  
6128 Station Downtown, Montréal, Québec CANADA H3C 3J7

*Chemistry A European Journal.* **2015**, 21, 46, 16673-16678

## Contributions:

- Antoine Caron a contribué au design des expériences, a effectué toutes les réactions UV et a participé à la rédaction du manuscrit.
- Augusto César Hernandez Perez a effectué toutes les réactions utilisant la lumière visible et a participé à la rédaction du manuscrit.
- Shawn K. Collins a contribué au design des expériences et à la rédaction du manuscrit.

### 3.1 Abstract

An evaluation of both a visible-light and UV-light mediated synthesis of carbazoles from various triarylamines with differing electronic properties under continuous flow conditions has been conducted. In general, triarylamines bearing electron-rich groups tend to produce higher yields than triarylamines possessing electron-withdrawing groups. The incorporation of nitrogen-based heterocycles, as well as halogen-containing arenes in carbazole skeletons was well tolerated, and often synthetically useful complementarity was observed between the UV-light and visible-light (photoredox) methods.

### 3.2 Introduction

The synthesis of complex, highly functionalized carbazoles has been an active field of study due to their application in both pharmaceuticals<sup>38, 40d, 90</sup> and materials science.<sup>91</sup> Recent advances in synthetic strategies which involve functionalization of carbon-hydrogen (C-H) bonds has provided chemists with new tools for the formation of the parent carbazole skeleton, as well as their late stage functionalization. One of the more popular strategies for carbazole synthesis involves formation of a carbon-nitrogen (C-N) bond from an amino-functionalized biaryl to form the central five-membered heterocycle. Oxidative transformations under palladium catalysis can prepare carbazoles in good to excellent yields employing  $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{O}_2$  or hypervalent iodine reagents as stoichiometric oxidants. Alternatively, rhodium catalysis can be employed to transform azide-functionalized biaryls to carbazoles in a redox neutral process. Examination of the aforementioned technologies illustrates the effects of substitution on the outcome of the transformation. In particular, the effect of a substituent placed in a *meta*-position of the biaryl can afford mixtures of products (see  $\text{R}^1$  and products **2 para** and **2 ortho**, Figure 3.1). Photochemical strategies are attractive synthetic routes to carbazoles as light is viewed as a “green” reagent. The synthesis of carbazoles via a UV-mediated electrocyclic process has been known since the 1970’s,<sup>92</sup> and despite considerable interest in the reaction mechanism,<sup>77b-f</sup> has been only used sparingly in the preparation of natural products.<sup>93</sup> In 2014, our group reported a UV-light continuous flow set-up and demonstrated its utility in the formation of derivatives of carprofen, a carbazole-based drug used for the treatment of pain in veterinary science.<sup>94</sup> In addition, our group has reported that visible light photoredox catalysis can be used to prepare carbazoles through a C-C bond forming process.<sup>34b</sup> The transformation used a Cu-based sensitizer **3** and exploited continuous flow conditions to improve the yields and reaction time. The visible-light mediated reaction was shown to afford trisubstituted *N*-aryl or *N*-alkyl carbazoles, but no effort was made to explain the regiochemical preferences observed during the synthesis of complex carbazoles.



Herein we describe a full account of the substrate scope with regards to the visible light mediated synthesis of carbazoles employing a copper-based sensitizer, with an emphasis on exploring the electronic effects of different substituents. In addition, we report a comparative study of the synthesis and substituent effects in the preparation of complex carbazoles using a UV-light mediated strategy.<sup>95</sup>

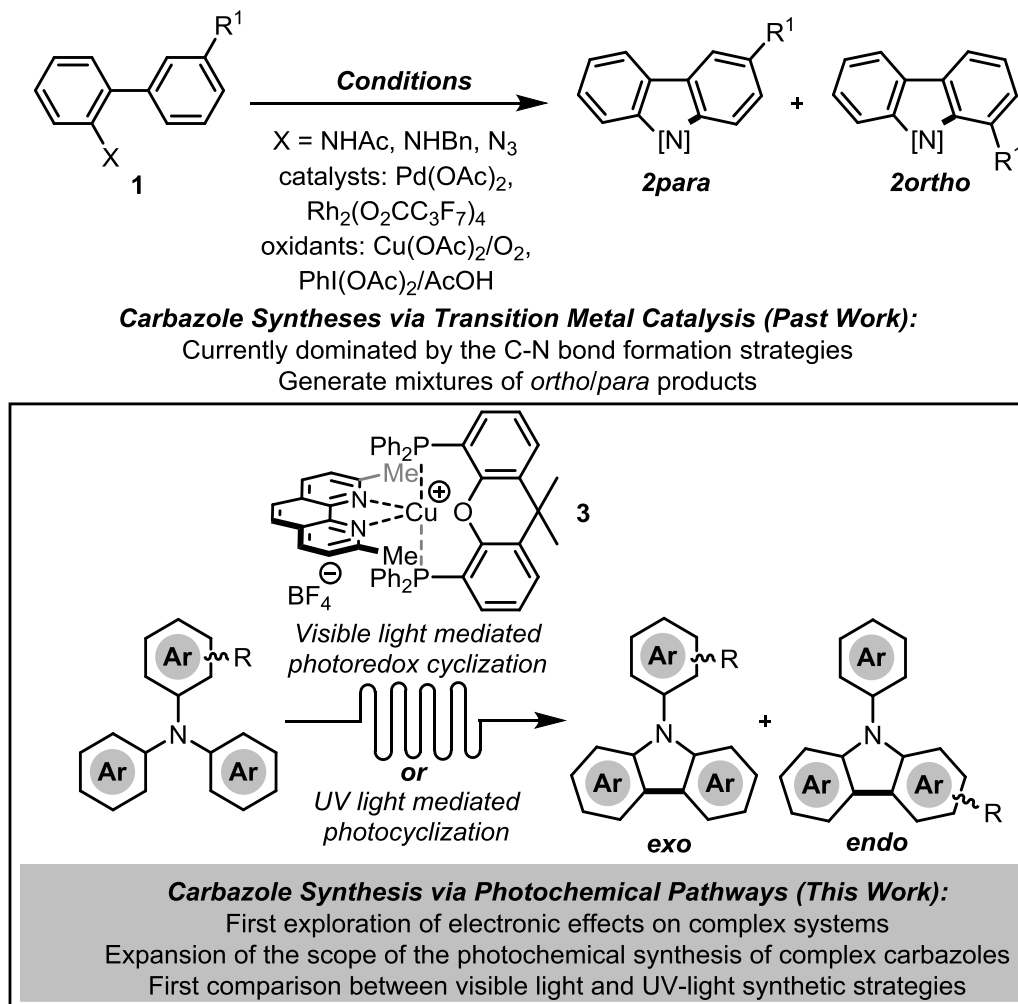
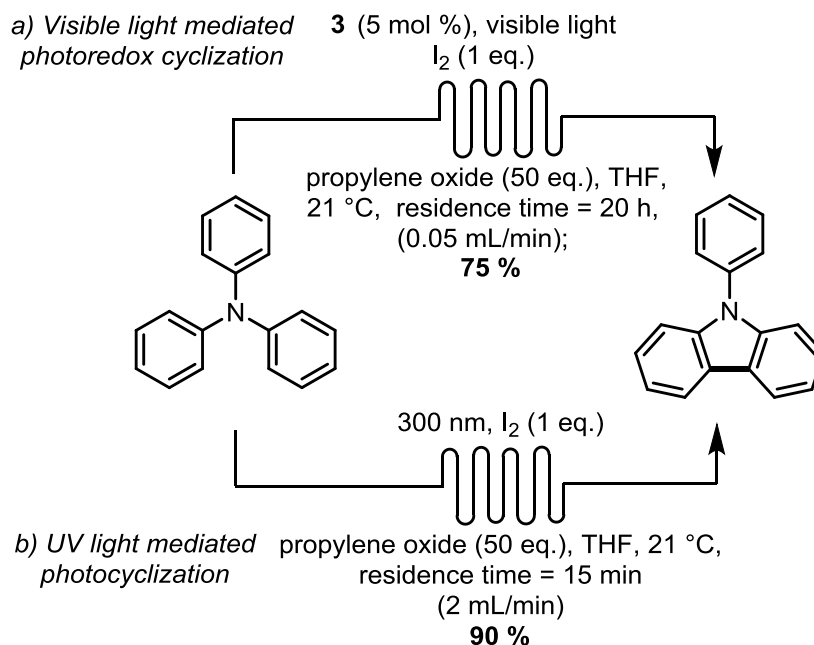


Figure 3.1 : Synthesis of carbazoles via transition metal catalysis and photochemical pathways.

### 3.3 Results and Discussion

The synthesis of carbazoles from the corresponding triarylamine derivatives under photochemical conditions was carried out using continuous flow conditions. The use of continuous flow photochemistry has been shown to result in significant reductions in reaction time and has rendered scale-up more “user-friendly”.<sup>96</sup> In the visible-light mediated synthesis of carbazoles, continuous flow conditions resulted in a ~12-fold decrease in reaction time.<sup>97</sup> The photoredox methodology exploited the in-situ formation of a copper-based sensitizer **3**, which outperformed other sensitizers (Scheme 3.1 a). Continuous flow

conditions also enabled exploration of a UV-light mediated synthesis of carbazoles. Using a previously developed flow system,<sup>94</sup> cyclizations could be performed at various wavelengths with shorter reaction times than observed for the analogous photoredox methods (Scheme 3.1 b).



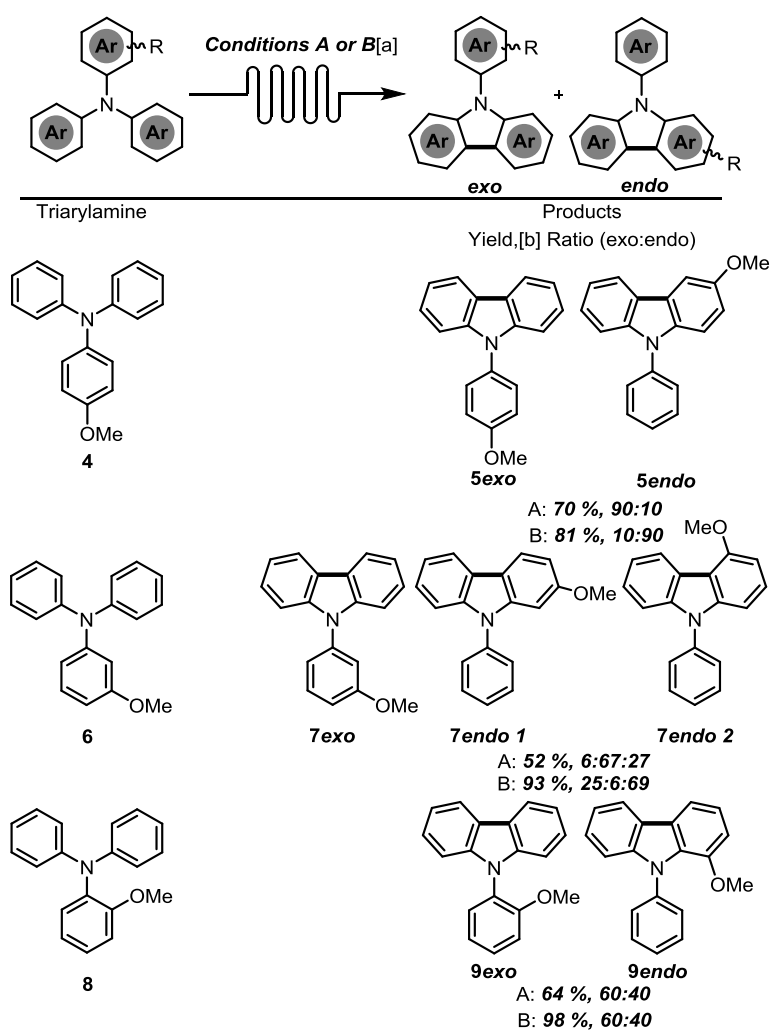
Scheme 3.1 : Synthesis of an unsubstituted carbazole via a) visible-light mediated photoredox catalysis and b) UV-light mediated photocyclization.

The following study employed the identical oxidant system used in the visible light syntheses under irradiation at 300 nm. In the cyclization of triarylamines to form carbazoles, products from inclusion and exclusion of the substituted aryl group in the carbazole ring are respectively defined as endo and exo.

*Evaluation of Electron-Rich Substrates:* In evaluating the transformation of electron-rich triarylamines to the corresponding carbazoles, the choice of a methoxy group as a typical electron donating substituent was made considering the number of biologically active carbazole natural products that contain such a motif.<sup>97</sup> Using either visible-light mediated photoredox cyclization or UV-light mediated electrocyclization, a series of triarylamines adorned with methoxy substituents were prepared and evaluated (Table 1).<sup>98</sup> First, triarylamine derivatives bearing a single methoxy substituent in either the *ortho*-, *meta*-, or *para*-positions of one of the *N*-aryl groups were examined. When the methoxy group was in the *para*-position (triarylamine 4), visible-light mediated photoredox cyclization afforded a 70 % yield of products as a 90:10 ratio of **5exo**:**5endo**. Interestingly, the UV-light mediated cyclization afforded a 81 % yield of products, with the opposite regiochemical preference for cyclization (10:90 **5exo**:**5endo**).

When the *meta*-methoxy triarylamines **6** was subject to both photochemical syntheses, an *endo* product was favored in both cases. However, under visible-light photoredox conditions, the carbazole **7 endo 1** is obtained in the highest yield, while UV-light electrocyclization affords the **7 endo 2** as the favored product. When the methoxy-substituent was placed in an *ortho*-position on the *N*-aryl group (triarylamines **8**), both photochemical reaction conditions afforded a similar ratio of products, slightly favoring the *exo*-product, **9exo** (60:40 **9exo:9endo** in both cases), however the UV-mediated method afforded higher yields (98 vs. 64 % yield).

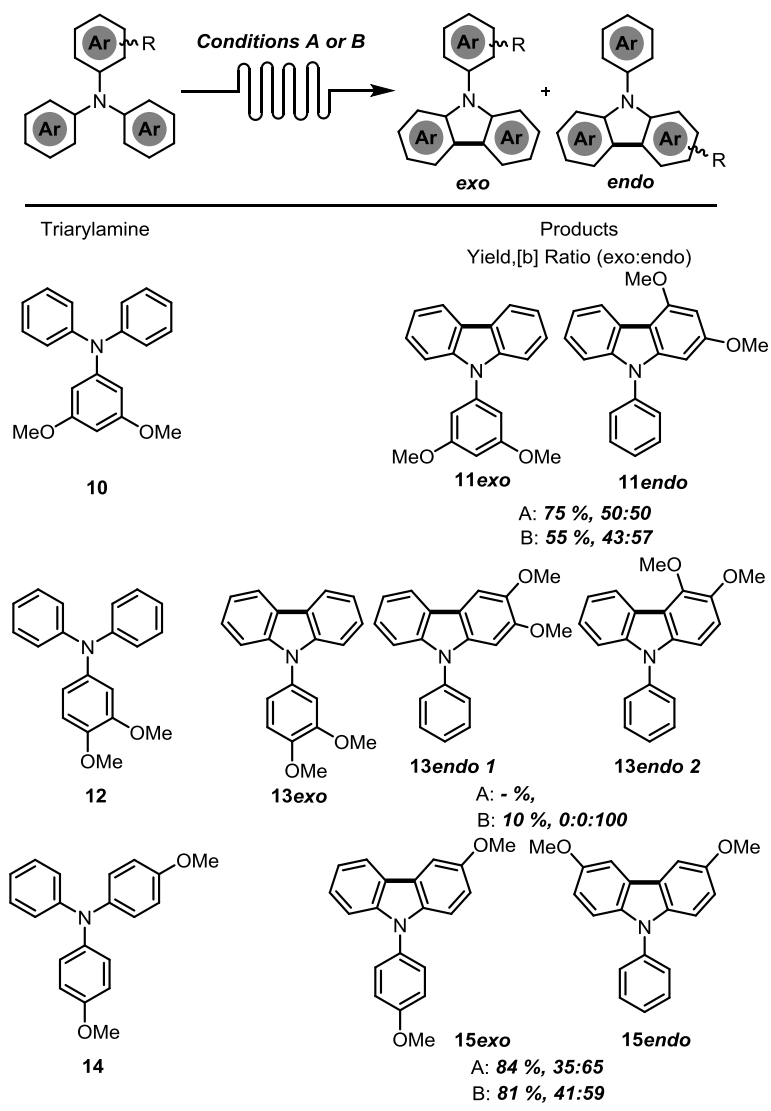
Table 1. Photocyclization of electron-rich triarylamines.



Next, more complex patterns of methoxy-substituted triarylamines were examined (Table 2). A triarylamines bearing a 3,5-dimethoxy *N*-aryl group **10** was evaluated. While a single meta-methoxy group

exhibited preference in forming *endo*-products, no selectivity was now observed under visible-light conditions (75 %, 50:50 **11exo:11endo**). Similar ratios were observed under UV-light irradiation (43:57 **11exo:11endo**), but the very electron-rich compounds were formed in lower yield (55 %). The lower yields may be due to sensitivity of the final products to the UV-light conditions. When a similarly electron-rich triarylamine bearing a 3,4-dimethoxy *N*-aryl group **12** was evaluated, very little productive cyclization occurred in either photochemical manifold. Visible-light mediated photoredox cyclization afforded only traces of cyclized carbazoles with significant amounts of byproducts observed by <sup>1</sup>H NMR. The UV-light mediated cyclization of the more electron-rich substrate **12** afforded a low 10 % yield, with selectivity for a single isomer **13endo2**. When the retention time was decreased from 15 min to 6 min, a yield of 56 % was observed. In addition, at a reduced retention time, all three possible products were observed (10:26:64 **13exo:13endo1:13endo2**), suggesting that certain products degrade more rapidly than others under the reaction conditions (although **13endo2** was the major product in either case). Finally, when a triarylamine derivative having two of its *N*-aryl groups *para*-substituted with methoxy groups (**14**), the *endo*-product was isolated as the major product under both photochemical conditions (photoredox: 84 %, 35:65 **15exo:15endo**, UV-light: 81 %, 41:59 **15exo:15endo**).

Table 2. Photocyclization of “complex” electron-rich triarylamines.

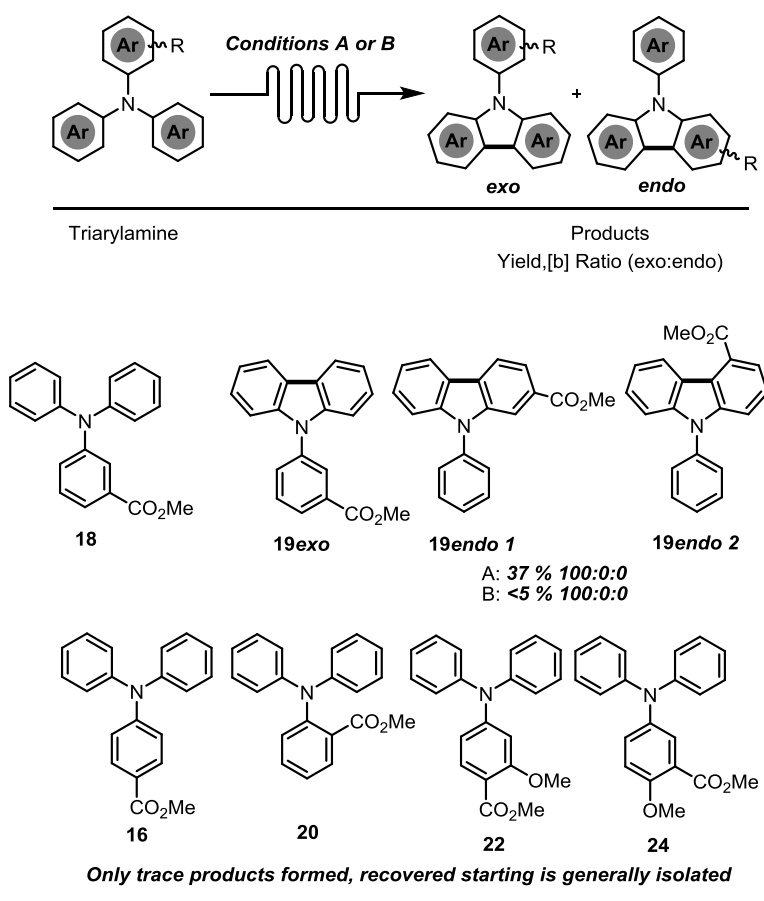


[a] A: Visible Light [Cu(Xantphos)(dmp)](BF<sub>4</sub>) 3 in-situ (5 mol %), visible light, I2 (1 eq.), propylene oxide (50 eq.), THF, 21 °C, residence time = 20 h, (0.05 mL/min); B: UV Light 300 nm, I2 (1 eq.), propylene oxide (50 eq.), THF, 21 °C, residence time = 15 min, (2 mL/min). [b] Yields following chromatography.

*Evaluation of Electron-Poor Substrates:* Next, triarylamine derivatives bearing a methyl ester substituent were examined to determine the effects of an electron-withdrawing group on the photochemical cyclizations to form carbazoles (Table 3). A methyl ester group was again placed in either

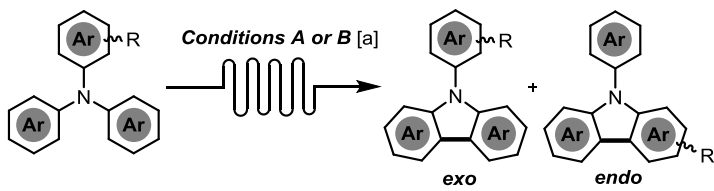
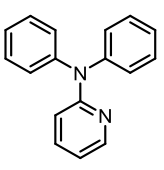
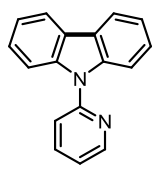
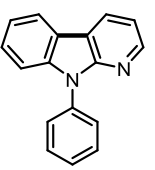
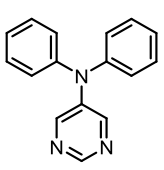
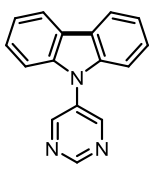
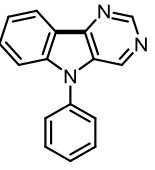
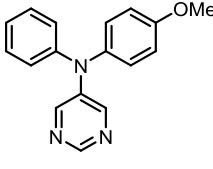
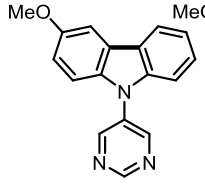
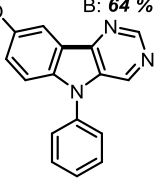
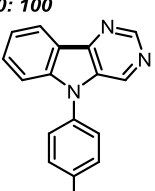
the *ortho*-, *meta*-, or *para*-positions of one of the *N*-aryl groups of the corresponding triarylamines. The only cyclization which proceeded with the formation of product was when the methyl ester substituent was placed in the *meta*-position of an *N*-aryl group, where cyclization could be observed under visible light using the Cu-based sensitizer (37 % of **19<sub>exo</sub>**). Irradiation of the triarylamines having a methyl ester group in the *ortho*- or *para*-positions did not result in cyclization under either visible-light mediated photoredox cyclization or UV-light mediated electrocyclization conditions (in general, quantitative recovery of starting material was observed). As the photoredox transformation is thought to proceed via a nitrogen-centered radical cation, it was believed that the presence of a strong electron withdrawing group renders the amine too electron-poor to undergo oxidation. In addition, two triarylamines were prepared having an *N*-aryl group with both an electron donating and withdrawing substituent (**22** and **24**) but both photochemical conditions failed to produce significant quantities of carbazole products.<sup>99</sup>

Table 3. Photocyclization of electron-poor triarylamines.



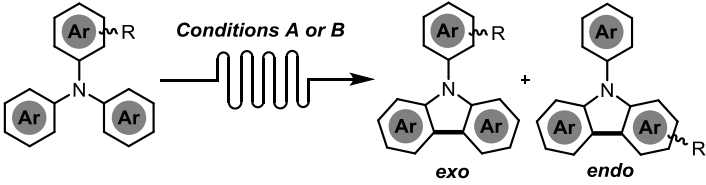
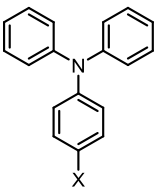
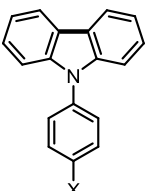
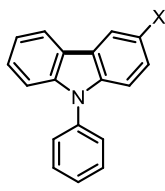
*Evaluation of Heterocycle-Containing Substrates:* Complex carbazoles having additional nitrogen atoms within their framework form an important class of heterocycles. For example both  $\alpha$ - and  $\beta$ -carbolines<sup>100</sup> are prevalent in biologically active natural products. The photocyclization of triarylamines having a nitrogen heterocycle as an *N*-aryl group were explored under the photochemical conditions (Table 4). The photochemical transformation of the pyridine-substituted **26** was first explored and afforded a 55 % yield of **27endo** under visible-light conditions. UV-light mediated cyclization afforded an excellent yield, again with selectivity for the **27endo** isomer (98 %). For the pyrimidine-substituted derivative **28**, both the visible-light and UV-light conditions afforded solely the **29endo** product in similar yield (60 vs 64 % respectively).

Table 4. Photocyclization of heterocycle-containing triarylamines.

	
Triaryamine	Products Yield,[b] Ratio (exo:endo)
 <b>26</b>	  <b>27exo</b> <b>27endo</b> A: 55 % 0: 100 B: 98 % 0: 100
 <b>28</b>	  <b>29exo</b> <b>29endo</b> A: 60 % 0: 100 B: 64 % 0: 100
 <b>30</b>	   <b>31exo</b> <b>31endo1</b> <b>31endo2</b> A: 95 %, 0: 26: 74 B: 46 %, 0: 33: 67

Finally, a more complex triarylamine having both a pyridine and an anisole substituent **30** was evaluated. While three different products could be obtained, under photoredox conditions only the *endo* products **31endo1** and **31endo2** were obtained (95 %, 26:74 respectively). While the yields of the cyclization under UV light were lower (46 %), similar selectivity was observed, whereby the *endo* products were again favoured (33:67 **31endo1**, **31endo2**). Given that both photochemical syntheses involving heterocycles showed a selectivity for inclusion of the heterocycle into the carbazole nucleus, the formation of the *endo* products is perhaps not surprising. *Evaluation of Halogen-Containing Substrates.* Halogens are important substituents in heterocyclic chemistry. While chloride, bromide and iodide substituents can be exploited in cross-coupling chemistry for further functionalization of a heterocyclic core, a fluoride substituent can be exploited in medicinal chemistry to inhibit metabolic degradation.<sup>101</sup>

Table 5. Photocyclization of halogen-containing triarylamines.

	
Triarylamine	Products Yield,[b] Ratio (exo:endo)
	 
<b>32</b> X = F	<b>33exo</b> <b>33endo</b> A: 94 %, 10:90 B: 87 %, 87:13
<b>34</b> X = Cl	<b>35exo</b> <b>35endo</b> A: 95 %, 100:0 B: - %
<b>36</b> X = Br	<b>37exo</b> <b>37endo</b> A: 19 %, 100:0 B: 16 % of <i>N</i> -phenylcarbazole, 71 % recovered <b>36</b>
<b>38</b> X = I	<b>39exo</b> <b>39endo</b> A: 50 %, 100:0 B: 95 % of <i>N</i> -phenylcarbazole

Consequently, the behaviour of triarylamines having a halogen substituent in the *para*-position of *N*-aryl group were explored under the photochemical conditions (Table 5). Given the difficulty of cyclizing



triarylamine to carbazoles with electron-withdrawing methyl ester substituents, the photochemical transformation of the fluoride-substituted **32** was initially considered to be challenging. Surprisingly, excellent yields were obtained for photocyclization of **32** under visible-light (94 %) and UV-light (86 %). Under photoredox conditions, a preference for the *endo*-product was observed (10:90 **33exo**:**33endo**), while the opposite trend was observed under UV-light mediated electrocyclicization (87:13 **33exo**:**33endo**). Next, the chloro-derivative **34** was explored. While the photoredox conditions under visible-light afforded an excellent 95 % of only **35exo**, the UV-light conditions failed to afford either **35exo** or **35endo**. A complex reaction mixture was observed and none of the starting chloride **34** was recovered.<sup>102</sup> When the bromo-derivative **36** was evaluated under the photoredox conditions employing the copper-based sensitizer, only a 19 % of the **37endo** carbazole was obtained (the *exo* isomer was preferred for the fluoride and chloride derivatives) Under UV-light conditions neither **37exo** or **37endo** was observed. A small amount of *N*-phenylcarbazole was observed (16 %), along with 71 % of recovered bromoamine **36**.<sup>103</sup> Under photoredox conditions, the iodo-derivative **38** afforded a 50 % of the **39exo** carbazole. The productive cyclization of **38** is highly advantageous and provides a handle to install other electron withdrawing via cross-coupling.<sup>104</sup> In the case of the iodo-derivative **38**, the UV-light conditions afforded a clean reaction mixture, which produced a 95 % yield of *N*-phenylcarbazole.<sup>105</sup> It is known that UV-light conditions can cleave C<sub>aryl</sub>-X bonds, however, it is difficult to assess whether in the case of **34**, **36** or **38** if the C<sub>aryl</sub>-X bond is undergoing homolysis before or after cyclization to the carbazole moiety.<sup>106</sup>

### 3.4 Conclusions

In summary, an evaluation of the visible-light mediated synthesis of carbazoles from various electronically different triarylamine employing Cu-based sensitizer **3** under continuous flow conditions has been conducted. For comparison, all of the triarylamine were also reacted under UV-light irradiation using the identical oxidant system and the yields and regiochemical preferences have been compared. In general, the following conclusions come to light:

- 1) The synthesis of carbazoles from triarylamine bearing electron-rich methoxy groups tend to produce higher yields. In all cases, UV-light irradiation provided shorter reaction times and in general, higher yields as well. Preferences for either *exo* or *endo* products tend to be similar except in cases where the group is located in the *para*-position with respect to the nitrogen atom.
- 2) The synthesis of carbazoles from electron-poor substrates is difficult under both visible-light photoredox conditions and UV-light conditions, however in most cases, yields tend to be higher using UV-light irradiation at 300 nm. The inclusion of an electron donating group does not negate the

influence of an electron withdrawing substituent in the *para*-position. Electron-withdrawing groups are also problematic even when present on identical rings as an electron donating group.

- 3) The use of electron-poor nitrogen-based heterocycles as aryl groups on the triarylamine starting materials was well tolerated. In general, UV-light irradiation provided higher yields. The cyclization of a triarylamine having a pendant heterocycle and an aryl group with an electron-donating methoxy substituent, provided inversed regiochemical preferences depending on the method of irradiation.
- 4) The cyclization of the halogen-containing triarylaminines was well tolerated using a photoredox, visible-light mediated approach, often with high selectivity for one regioisomer. While UV-light methods tended to afford higher yields with the other substrate classes, for most halogen containing substrates (Cl, Br and I) photodehalogenation was observed.

Despite the general guidelines provided by the above study, it is worthy to note that copper-based sensitizers have been known to play distinct and different roles in photocatalysis when compared to more common Ru- and Ir-based sensitizers and the above study does elucidate whether such interaction may be responsible for the observed selectivities.<sup>18</sup> The study demonstrates the efficiency of photochemical methods utilizing continuous flow for the synthesis of carbazoles, as well as the complementarity that can be obtained between UV-light and visible-light (photoredox) methods for the preparation of complex heterocycles. Given the widespread interest in carbazoles in medicinal chemistry as well as material science, it is expected that photochemical methods described herein will interest a wide variety of researchers. The application of both UV- and visible-light mediated strategies to other heterocyclic skeletons is currently under study.

## Partie II

### Chapitre 4 : Introduction au PCET

Les transferts couplés proton-électron (*PCET*, *Proton Coupled Electron Transfer*) sont des réactions rédox où un proton et un électron sont transférés vers un ou des accepteurs. À l'origine,<sup>107</sup> ce terme a été utilisé pour signifier un échange concerté de ces deux particules mais, maintenant englobe les processus par étape (*stepwise*) et aussi les transferts d'atome d'hydrogène (HAT) qui représente un sous-ensemble de PCET (Figure 4.1). Cette définition élargie peut être source de confusion et dans un effort de précision, le terme CPET (*Concerted Proton-Electron Transfer*) a été utilisé par Savéant,<sup>108</sup> appuyé par Mayer<sup>109</sup> et est préféré pour désigner un transfert simultané, sans toutefois faire l'unanimité puisque d'autres termes ont été employés.<sup>108-110</sup> De plus, l'électron et le proton peuvent provenir de deux donneurs différents, pour aller vers le même accepteur. Cette molécule acceptante peut recevoir ces deux particules sur différents sites de sa structure (contrairement au HAT). Vice-versa, deux accepteurs peuvent recevoir les particules d'un seul donneur.<sup>111</sup> Dans tous ces cas, on parle ici de PCET multisite (MS PCET). Pour éviter toute future confusion, le reste de ce chapitre emploie le terme PCET pour désigner toutes réactions concertées échangeant un proton et un électron simultanément en une seule étape cinétique. Les HAT entre dans cette catégorie mais sont différenciés par le fait que le proton et l'électron proviennent du même lien, ce qui n'est pas le cas pour les autres PCET. On peut donc dire que les HAT sont des PCET mais que tous les PCET ne sont pas nécessairement des HAT. Les processus par étape, où un intermédiaire chargé ou radicalaire se forme, ne seront pas qualifiés de PCET (voir figure 4.1).

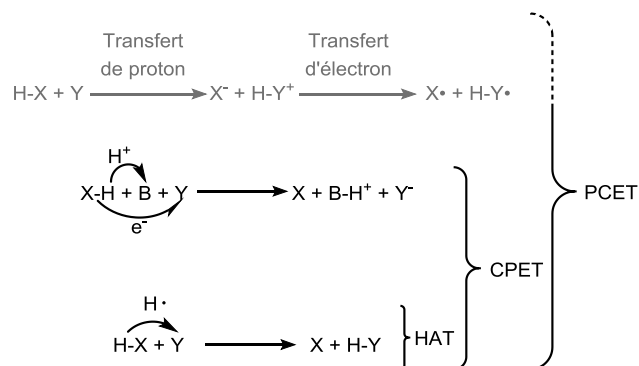


Figure 4.1. Classification simplifiée des PCET selon Knowles.

Dans les deux dernières décennies, il a été démontré que les PCET joue un rôle important dans les systèmes rédox biochimiques tels que la biosynthèse de l'ADN,<sup>112</sup> la réduction de l'oxygène par le cytochrome C oxydase<sup>113</sup> et plusieurs autres.<sup>114</sup> Les PCET ont aussi été étudiées pour l'activation de molécules inorganique et de complexes organométallique<sup>115</sup> en plus d'avoir fait l'objet d'études théorique et computationnelle.<sup>116</sup> Ces recherches ont permis l'établissement de mécanismes d'activation de petites molécules par des réactions de PCET. Ces réactions permettent des mécanismes de transfert de protons et électrons ressemblant formellement à des HAT mais peuvent activer des molécules inatteignables par les transferts d'hydrogène classique. À la lumière de ces recherches, la communauté synthétique s'est récemment affairée à développer des méthodes pour l'activation de groupement fonctionnels variés<sup>111</sup> par la conception de nouveaux systèmes catalytiques. Du point de vue de la chimie organique, les PCET sont proches d'un HAT dans le sens où un proton et un électron sont transférés vers le produit (dans le cas d'un seul accepteur) pour générer un radical neutre. Une des différences est que, pour les HAT, la force motrice thermodynamique est proportionnelle à la différence entre le lien brisé et le nouveau lien formé dans le produit. Le lien formé doit être plus fort que celui brisé pour être faisable.<sup>111</sup> Beaucoup de groupements fonctionnels ont une BDFE (*Bond Dissociation Free Energy*) de l'ordre de 450 kJ/mol, ce qui représente un lien trop fort pour être activé par un HAT oxydatif (Figure 4.2). Même les meilleurs réactifs de HAT, comme le fer(IV) du cytochrome P450, ne peuvent pas activer la plupart des lien N-H et O-H.<sup>117</sup>

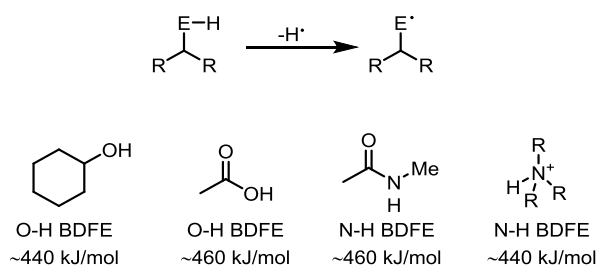


Figure 4.2 : BDFE de quelques liens O-H et N-H

Les HAT réductif pour l'activation de système  $\pi$  comme les carbonyles, les imines et certaines oléfines souffrent de limitations similaires. La présence du radical en  $\alpha$ , comme la Figure 4.3 le montre, déstabilise le nouveau lien Y-H. Ces faibles liens empêchent les donneurs de HAT d'activer efficacement ces groupes fonctionnels.<sup>118</sup>

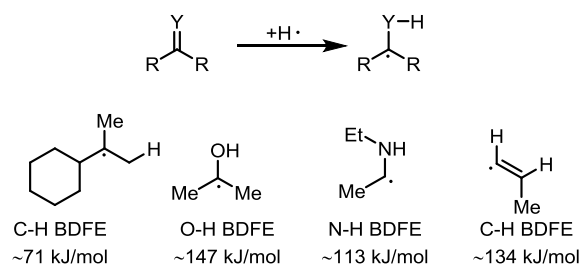


Figure 4.3 : BDFE de quelques liens a l'hydrogène vicinal à un radical

Pour le design rationnel d'un système catalytique de HAT, l'énergie d'homolyse du lien en question peut être déterminée par un cycle thermodynamique (Figure 4.4 a) développé par Bordwell,<sup>119</sup> lui-même dérivé des travaux de Nicholas et Arnold<sup>120</sup> dans leur étude d'acidité de cation radicalaire. La méthode de Bordwell repose sur la sommation de termes d'énergies libres associés à la déprotonation ( $\text{pK}_a$ ) et l'abstraction d'un électron (potentiel d'oxydation). Mayer<sup>109</sup> a reconnu qu'il est possible d'étendre ce formalisme au PCET multisite afin de pouvoir identifier des systèmes catalytiques thermodynamiquement favorables au PCET (Figure 4.4 b). Ce cycle thermodynamique ne représente pas une BDFE au sens propre mais donne néanmoins une valeur capable de nous renseigner sur la faisabilité thermodynamique du système étudié. Même les étapes de PCET qui sont endergoniques peuvent avoir une utilité synthétique car il est possible de coupler cette étape dans un cycle catalytique qui, finalement, sera exergonique.<sup>121</sup> Très souvent, les PCET sont des étapes permettant l'activation homolytique d'un substrat inclus dans un mécanisme ou cycle catalytique d'une réaction d'intérêt.

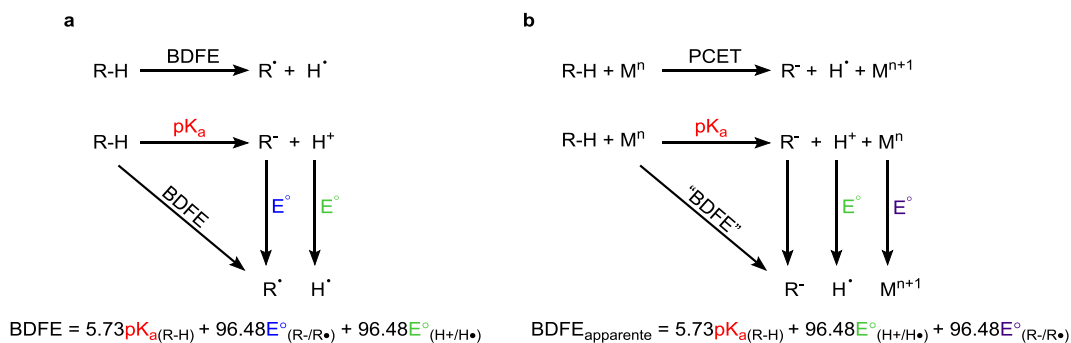


Figure 4.4 Cycle thermodynamique de (a) Bordwell et (b) Mayer.

Une caractéristique des PCET est la formation d'un lien hydrogène nécessaire à l'échange concerté. La courte distance requise pour transférer un proton<sup>122</sup> comparativement à un électron permet aux PCET une certaine sélectivité comparativement au HAT qui en général seront sélectives pour le lien le plus faible du substrat et le plus facile à oxyder.<sup>123</sup> La pré-association de certains substrats permet aussi de diminuer leur potentiel d'oxydation facilitant leur réduction, dans le cas d'un couple acide/réducteur.

La cinétique des PCET est avantageuse dans l'optique où ce processus évite de former des états de transitions hauts en énergie qui seraient formés lors d'un transfert de proton suivi du transfert d'électron ou vice-versa. La Figure 4.5 schématise bien cet avantage cinétique qui est bien décrit pour plusieurs systèmes catalytiques et est probablement une des raisons pour quoi ce mécanisme concerté est prévalent dans les systèmes rédox biochimiques<sup>111</sup>.

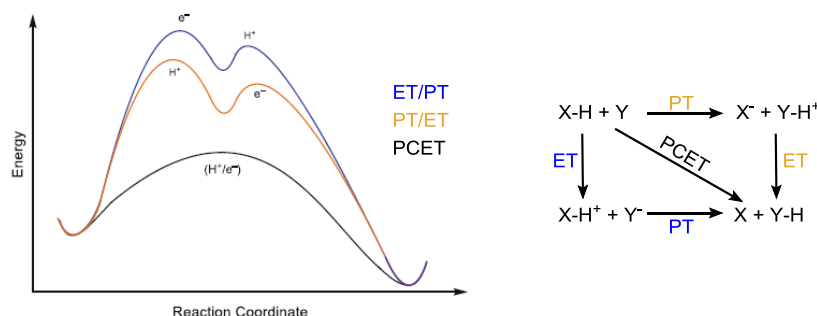


Figure 4.5 Avantage cinétique des PCET.<sup>111</sup>

Il a été mentionné plus haut que les PCET sont des étapes d'activation homolytique dans des cycles catalytiques. On peut distinguer deux types de réactivité différente selon les conditions réactionnelles. On parle de PCET réductrice lorsqu'un acide est employé comme donneur de proton et un réducteur comme source du transfert mono-électronique. Inversement, il s'agit de PCET oxydante dans le cas d'une base comme accepteur de proton et d'un oxydant comme accepteur d'électron (Figure 4.6).

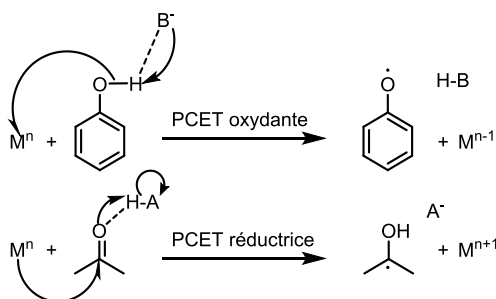


Figure 4.6 : PCET oxydante et réductrice.

De nombreux exemples de PCET réductrices ont été publiés ces dernières années. Le groupe de Knowles a conçu plusieurs méthodes permettant la réduction de carbonyle<sup>124</sup> en radical neutre par PCET. Un premier exemple est montré à la Figure 4.7. Dans cette réaction, le ruthénium est d'abord excité par la lumière visible pour agir comme réducteur. Ensuite, l'acide diphenyle phosphorique forme un complexe avec le carbonyle pour subir l'échange concerté du proton et du transfert mono-électronique du ruthénium

pour former le radical cétyle neutre. Une cyclisation 5-exo-trig intramoléculaire fournit le cyclopentanol radicalaire qui, par un HAT avec la 2-phénylbenzothiazoline (BT), forme le cyclopentanol à valence complète. Il s'en suit la régénération du catalyseur et de l'acide en même temps que la cyclisation de l'isomère *cis* pour former la lactone bicyclique finale.

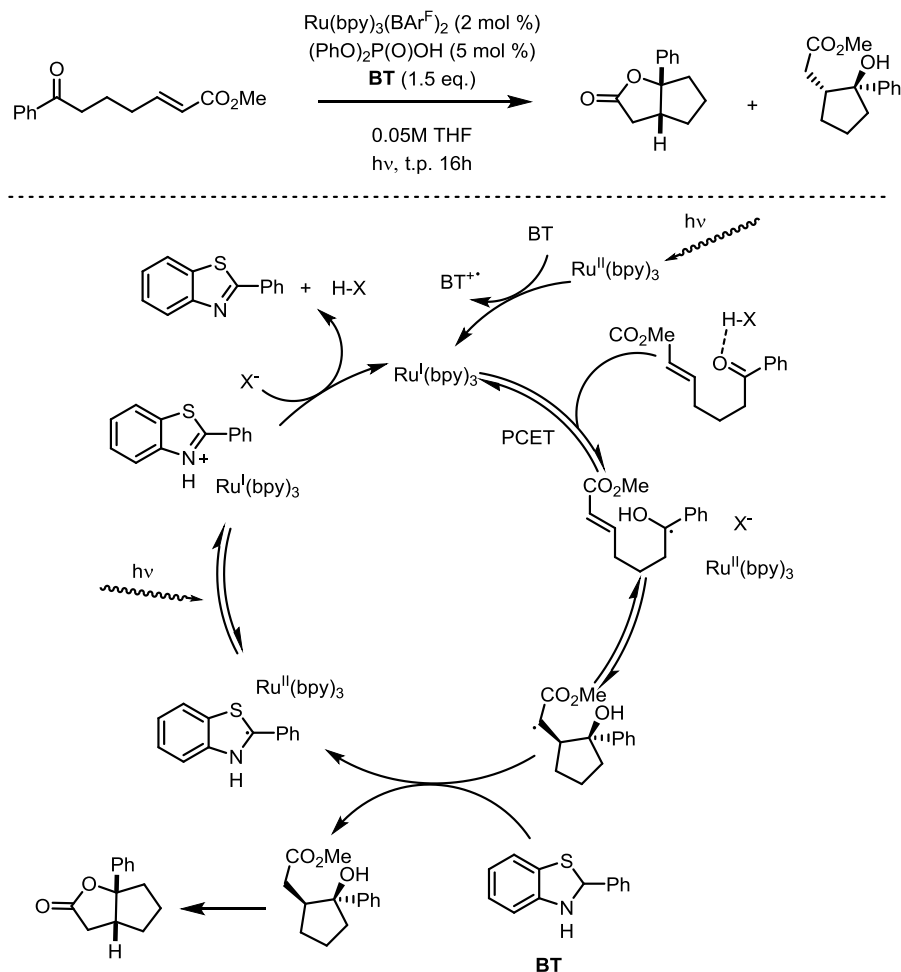


Figure 4.7 : PCET réductive publié par Knowles.<sup>121a</sup>

Le même groupe a mis au point une version énantiosélective<sup>125</sup> dont le mécanisme est identique et les conditions réactionnelles aussi, à peu de détails près. Ils ont utilisé un acide phosphorique chiral pour induire l'asymétrie lors de l'étape de cyclisation (Figure 4.8).

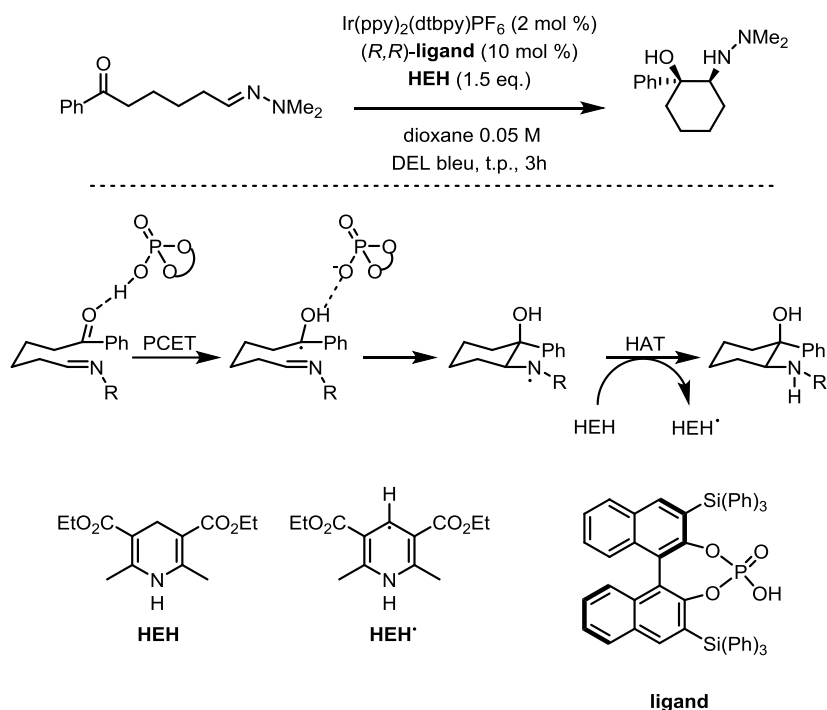


Figure 4.8 : Version énantiosélective utilisant un acide phosphorique chiral.

Une autre méthodologie de PCET réductrice pour la synthèse de pinacol vient de Rueping.<sup>126</sup> Un photocatalyseur d'iridium et une amine comme donneur d'électron et médiateur du lien hydrogène sont utilisés comme source d'électron et de proton dans cette réaction dont le mécanisme proposé est présenté à la Figure 4.9. Dans cet exemple, l'espèce catalytique active ( $E_{\text{red}} [\text{Ir}^0] = -1.69 \text{ V}$ ) n'a pas le potentiel nécessaire pour réduire l'acétophénone ( $E_{\text{red}} = -2.48 \text{ V}$ ). C'est pourquoi les auteurs proposent l'interaction du substrat avec la tributyle amine activée, soit par lien hydrogène soit par une interaction à deux centres trois électrons.<sup>127</sup> Cette méthode a permis la dimérisation d'un large éventail d'aldéhydes, de cétones et d'imines dans des conditions douces et permettant une purification facile des produits désirés.



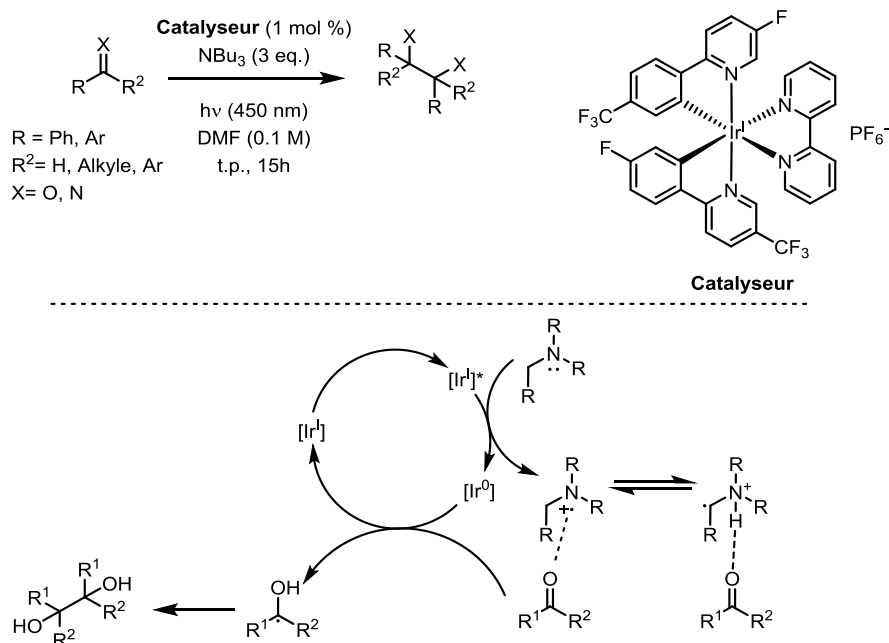


Figure 4.9: Dimérisation réductrice par PCET pour la synthèse de pinacol

En plus des PCET réductrices, le groupe de Knowles a aussi développé des méthodes de PCET oxydative.<sup>121b, 128</sup> Dans ces articles, les auteurs activent de manière homolytique des liens N-H issus d'amides et de sulfonamides pour la formation de liens C-N et C-C.

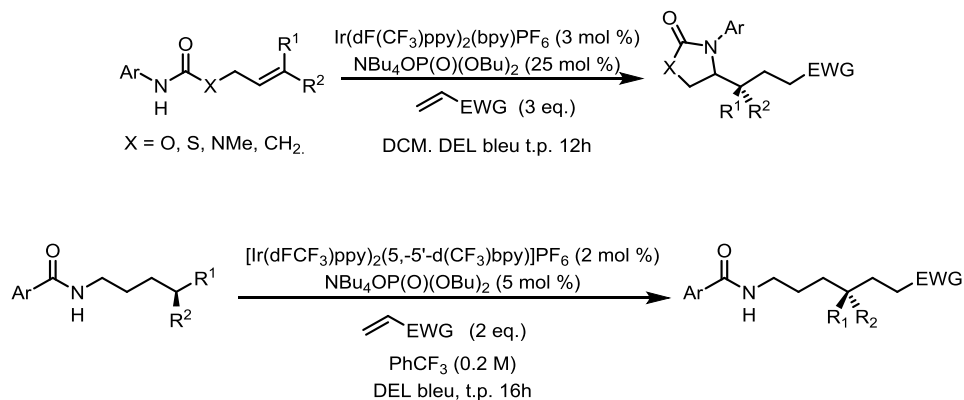


Figure 4.10 Formation de liens C-C par PCET oxydative.

La Figure 4.10 montre deux méthodologies pour la formation de lien C-C dont le mécanisme passe par une homolyse du lien N-H de l'amide par un étape de PCET. La nature du substrat fait ensuite la différence pour donner des produits différents. Dans le premier cas (Figure 4.11 A), une cyclisation rapide donne le radical tertiaire qui attaquera en second l'acrylate de méthyle. Un transfert monoélectronique du

catalyseur vers le substrat fournit l'anion correspondant qui déprotonera l'acide conjugué de la base pour ainsi régénérer le couple base/oxydant. Dans le deuxième cas, (Figure 4.11 B) la même première étape homolyse le lien N-H de l'amide. Un transfert de proton [1-5] analogue à la réaction de Norrish type II forme le radical tertiaire pour ensuite suivre le même cours que le mécanisme en A.

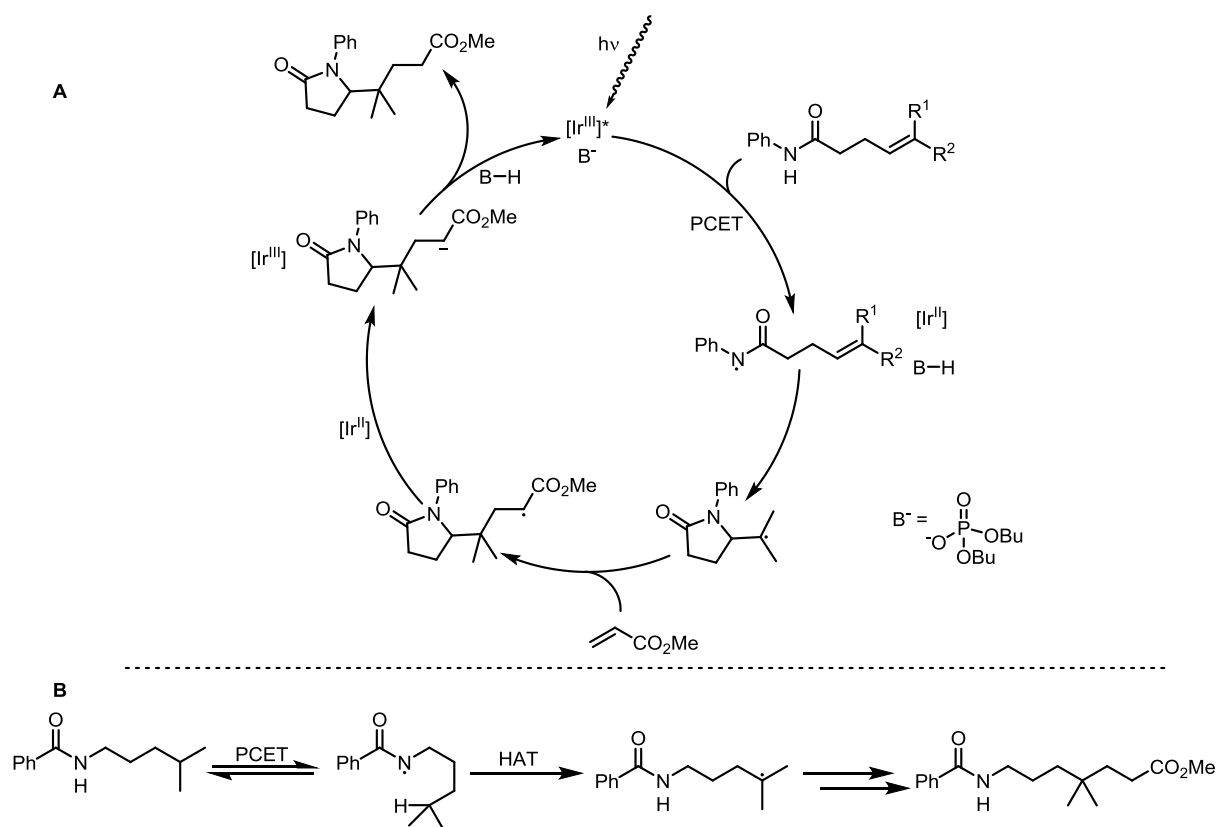
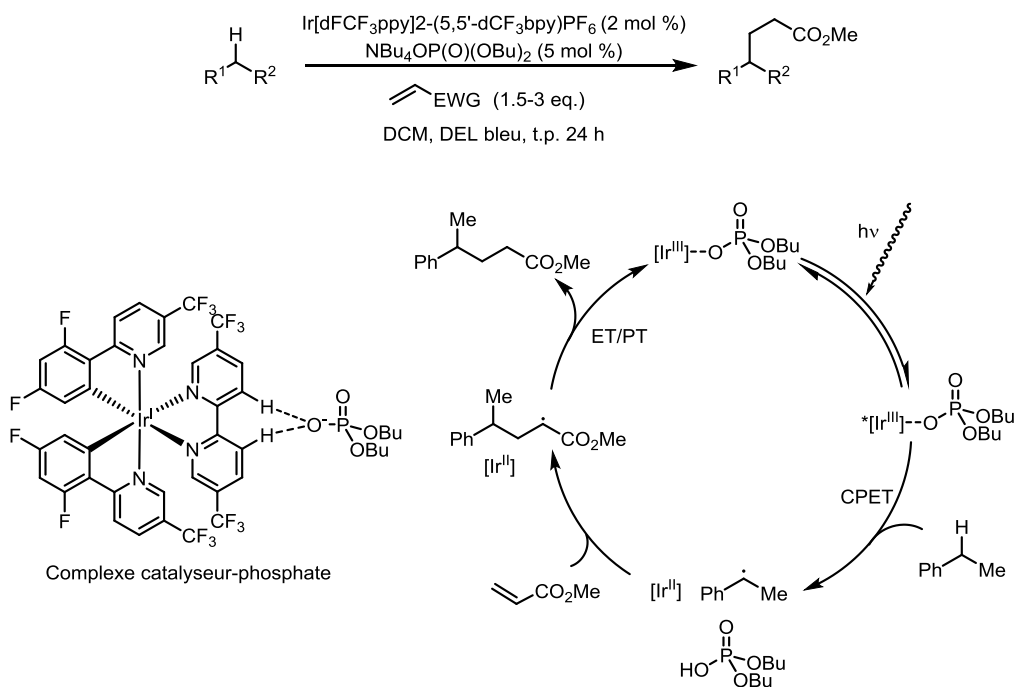


Figure 4.11 : Mécanisme de PCET oxydante pour la formation de liens C-C

Un récent exemples de MS PCET oxydante de Knowles<sup>129</sup> a permis l'activation homolytique de liens C-H  $sp^3$ . Des études mécanistiques exhaustives ont prouvé que leur photocatalyseur forme un complexe non covalent avec le dibutyle phosphate (Figure 4.12). Ce complexe va permettre à l'étape de PCET d'avoir lieu et de générer le radical alkyle. Les mêmes étapes que les mécanismes précédent (Figure 4.11) pour régénérer l'espèce catalytique active et donner le produit de couplage par un échange séquentiel d'un électron et d'un proton s'ensuivent.



**Figure 4.12** : Activation C-H homolytique par PCET oxydante

Dans un effort d'éviter l'utilisation de métaux précieux en catalyse, notre groupe travaille à développer des photocatalyseurs à base de cuivre.<sup>130</sup> Dans cet optique, une librairie de complexes de cuivre(I) a été synthétisée et caractérisée. Avec leurs données photophysiques en mains, ces quelques 50 catalyseurs ont été évalués dans trois réactions photochimiques ayant un mécanisme différent dans le but d'essayer de corrélérer les rendements obtenus avec les données photophysiques. Le premier objectif dans ce projet de recherche était de déterminer le meilleur système catalytique permettant des étapes de PCET réductrices avec la banque de catalyseurs synthétisés. En second lieu, en utilisant les connaissances acquises lors de l'évaluation de la librairie pour les PCET, nous avons voulu concevoir un nouveau catalyseur permettant l'activation homolytique de carbonyles. Les prochains chapitres font état de l'avancée de ce but vers le développement d'un photocatalyseur spécifiquement conçu pour intégrer un donneur de pont hydrogène pour réaliser des PCET réductrices.

## Chapitre 5 : Évaluation de Complexes de Cuivre(I) en PCET.

Dans le but de comprendre la relation entre la structure des ligands d'un photocatalyseur de cuivre(I) avec ses données photophysiques et de son activité catalytique, une librairie de ce type de complexes a été synthétisée à partir de la banque de ligands de la figure 5.1. Ces ligands ont été sélectionnés pour plusieurs raisons. Les bisphosphines ont été choisies selon leurs différents chromophores et pour étudier la différence entre leur angle de morsure.<sup>131</sup> La phénanthroline et des phénanthrolines substituées ont été sélectionnées pour comparer les différences d'effets stériques et électroniques sur les propriétés photophysiques des complexes résultants. Pour les mêmes raisons des ligands populaires de type bipyridine et des dérivés ont été ajoutés à la banque de ligands. Ensuite, des ligands triazoles connus pour être photoactifs et pour abaisser la LUMO de complexes métalliques<sup>132</sup> ont aussi été retenus.

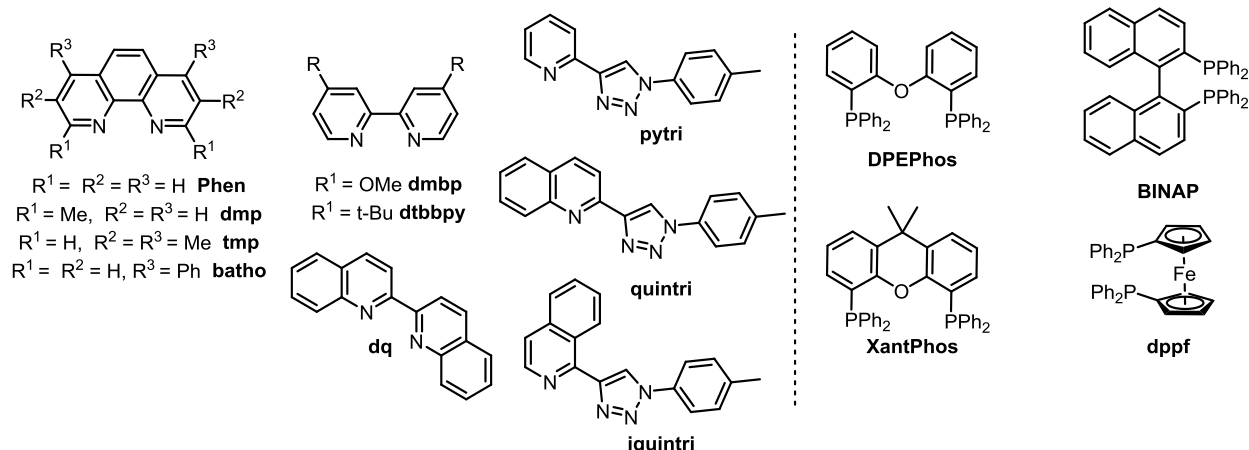


Figure 5.1 : Ligands utilisés pour la synthèse de photocatalyseurs.

En utilisant une procédure rapide, simple d'exécution et donnant des produits facilement isolables,<sup>133</sup> 50 catalyseurs ont été synthétisés, isolés et caractérisés (la caractérisation de ces complexes est disponible dans la référence 130 et ne sera pas présentée en annexe). Un ajout séquentiel de la bisphosphine suivi de la diamine à un sel de cuivre(I) dans du dichlorométhane, achevé par une précipitation/filtration donne le photocatalyseur désiré en bonne quantité (Figure 5.2). Notez que quelques-uns des complexes diamines homoleptiques n'ont pas donné les résultats escomptés. Ces complexes oxydent spontanément au cuivre(II), ce qui rend leur caractérisation plus difficile. Ces dits complexes sont représentés à la Figure 5.6 par les cases encadrées noires.

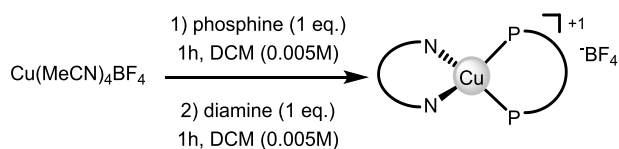


Figure 5.2 : Synthèse des catalyseurs

Cette librairie de catalyseurs a ensuite été testée dans trois réactions photochimiques différentes dans le but de déterminer si une certaine combinaison de ligands allait se démarquer pour les trois différents systèmes étudiés. Une réaction de fragmentation décarboxylative de N-(acyloxy)-phthalimide<sup>134</sup>, un processus de transfert d'énergie<sup>135</sup> et une réaction de PCET réductrice<sup>121a</sup> ont été choisis pour tester la librairie (Figure 5.3). De ces travaux publiés, des collègues ont effectué les tests pour les deux premières réactions et mon rôle a été de tester les photocatalyseurs en PCET.

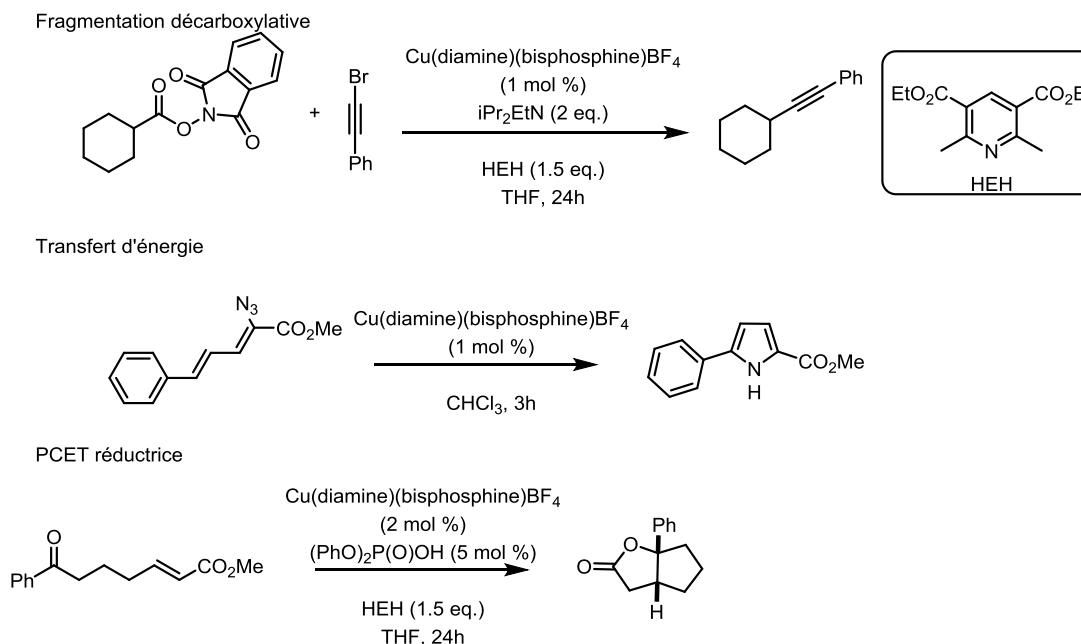


Figure 5.3 : Réactions choisies pour évaluer la librairie de photocatalyseurs.

La réaction choisie pour tester ces catalyseurs en PCET se base sur les travaux de Knowles présenté à la Figure 4.7 et schématiser ci-dessus à la figure 5.3. La synthèse du précurseur linéaire se fait en trois étapes simples donnant tous de bons rendements (Figure 5.4).

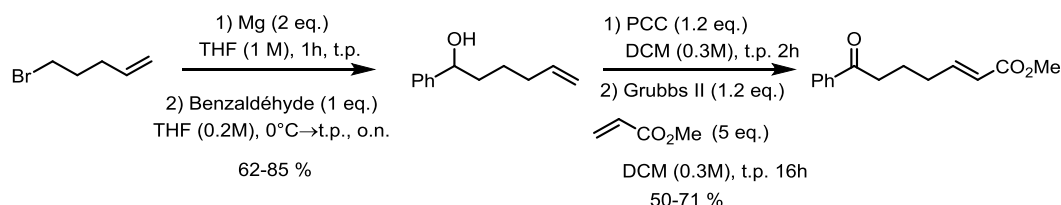


Figure 5.4 : Synthèse du précurseur linéaire.

La réaction d'origine a d'abord été testée dans les conditions les plus fidèle que possible (Schéma 5.1). Un rendement de 69 % a été obtenu avec l'ester de Hantzsch (HEH) et le  $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$  comparativement à 78 % avec le  $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{BAR}^f)_2$ .

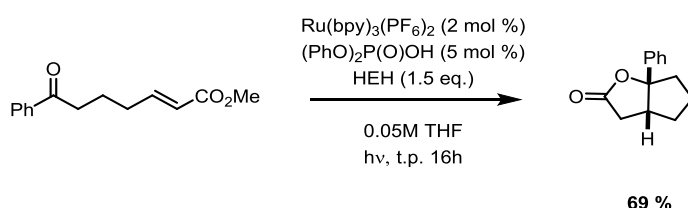
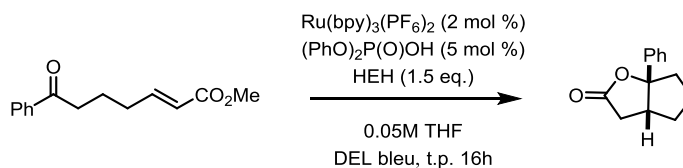


Schéma 5.1 : Reproduction des conditions publié par Knowles

Les spectres d'absorption des photocatalyseurs ont montrés qu'une irradiation dans le bleu (450 nm) et le mauve (395nm) est en mesure d'exciter les photocatalyseurs. Des réactions contrôles (Tableau 6) ont d'abord été effectuées pour comprendre l'effet de certains paramètres sur la réaction dans le but d'isoler uniquement l'effet qu'aura le photocatalyseur sur la réaction. Les résultats ont montré qu'un dégazage du solvant et du vaisseau réactionnel est nécessaire au bon déroulement de la réaction et que les DEL mauves produisent la lactone sans catalyseur à hauteur de 40%. Pour cette raison, tous les catalyseurs testés en PCET l'ont été en utilisant des DEL bleues avec un solvant dégazé et une atmosphère inerte ( $\text{N}_2$ ). Le 2-phénylbenzothiazoline (BT) utilisé par Knowles a aussi été testé, mais donne un moins bon rendement. Le HEH a été finalement choisi due à sa stabilité car le BT s'oxydait trop facilement à l'air. Une irradiation utilisant des ampoule fluo-compacte (lumière blanche) a donné les mêmes résultats que les DEL bleues.

Tableau 6 : Réactions contrôles



Entrée	Modification des Conditions	Rendement (%)
1	air	0
2	Lumière blanche	69
3	Sans catalyseur	0
4	Lumière mauve	90
5	Lumière mauve, sans catalyseur	40
6	Sans lumière	0
7	Benzothiazoline, sans HEH	52

La figure 5.5 montre les rendements obtenus pour la lactone bicyclique **1**. Sur cette figure, l'abscisse représente les ligands diamines, l'axe des y montre les rendements obtenus et l'axe des z représente les bisphosphines. L'espace laissé libre sur l'axe des z représente les complexes de cuivre(I) homoleptiques, dont aucun n'a catalysé l'étape de PCET. De prime abord, on remarque que les complexes portant des ligands triazoles sont compétents pour la transformation étudiée, de même que pour tmp, dmp et dq. Tous les complexes liés aux autres diamines ne catalysent pas efficacement la réaction et dans tous ces cas, le produit de départ est récupéré en entier. Pour les bisphosphines, aucun complexe portant le ligand dppf n'a catalysé la réaction. Encore une fois, seul le produit de départ a été isolé dans ces réactions. L'introduction d'un autre centre métallique actif en oxydoréduction est probablement la raison pour laquelle ces ligands n'arrivent pas à réduire le carbonyle dans l'étape de PCET. Les biphosphines capables d'induire l'étape de PCET sont : le BINAP (six catalyseurs actifs), DPEPhos (trois catalyseurs actifs) et le Xantphos (cinq catalyseurs actifs). La combinaison BINAP/triazole est de loin la meilleure dans ce système en termes de nombre de catalyseurs actifs et en rendement. En effet toutes les combinaisons de triazole et BINAP testées ont permis de produire la lactone bicyclique dans de moyens à bons rendements (52 – 73%, Tableau 7), concurrençant le système de Knowles.

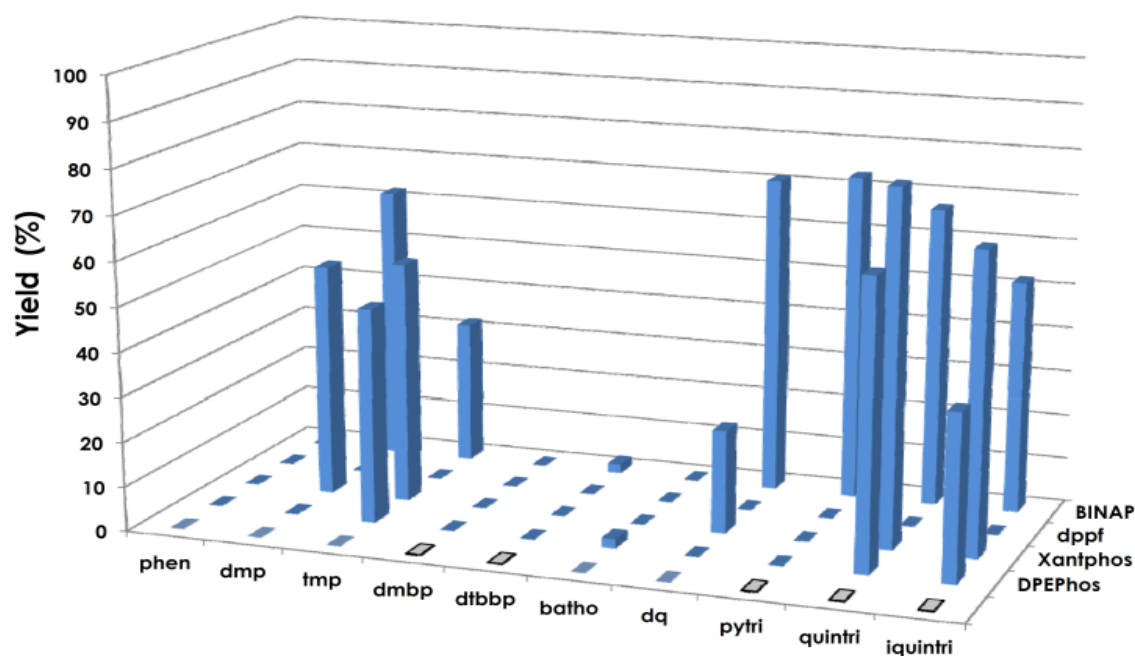


Figure 5.5 : Rendements de l'évaluation des photocatalyseurs en PCET.

Tableau 7 : Rendements tabulés de l'évaluation des photocatalyseurs en PCET.

c1ccccc1C(=O)CCCC=COC(=O)C
 $\xrightarrow[\text{THF, 16 h}]{\text{Cu(diamine)(bisphosphine)BF}_4 \text{ (2 mol\%)} \quad \text{(PhO)}_2\text{PO}_2\text{H (5 mol \%)} \quad \text{HEH (1.5 equiv.)}}$ 
c1ccccc1C23C(=O)OC2C3

		Rendement (%)			
	<i>Homoleptique</i>	DPEPhos	Xantphos	dppf	BINAP
phen	0	0	0	0	0
dmp	0	0	52	0	62
tmp	0	48	54	0	32
dmbp	-	0	0	0	0
dtbbp	-	0	0	0	2
batho	0	2	0	0	0
dq	0	0	23	0	71
pytri	-	0	0	0	73
quintri	-	64	79	0	67
iquintri	-	37	67	0	52

La Figure 5.7 présente les données photophysique disponibles comparées aux rendements obtenus. Les barres verticales représentent le rendement, les petites barres horizontales sont le potentiel de



réduction de l'état électronique excité et le temps de vie excité est au-dessus des figures. L'analyse de ces figures montre que le temps de vie excité des catalyseurs ne semble pas faire de différence avec les rendements obtenus. Deux catalyseurs,  $\text{Cu}(\text{dmp})(\text{BINAP})\text{BF}_4$  et  $\text{Cu}(\text{pytri})(\text{BINAP})\text{BF}_4$ , ayant une différence de trois ordres de grandeurs pour leur temps de vie excité, donnent tous les deux de bons rendements. De plus, plusieurs complexes ayant le même temps de vie que  $\text{Cu}(\text{pytri})(\text{BINAP})\text{BF}_4$  ne donnent aucun produit désiré. Pour les potentiels de réduction d'état électronique excité, les données obtenues ont été acquises dans l'acétonitrile. Une comparaison directe aurait pu être faite si le solvant de la réaction était le même, car les potentiels rédox changent de manière imprévisible, et parfois drastique, selon le solvant<sup>136</sup>. Les tendances resteront néanmoins les mêmes et on voit à la figure 5.7 que les plus hauts potentiels donnent généralement les meilleurs rendements.

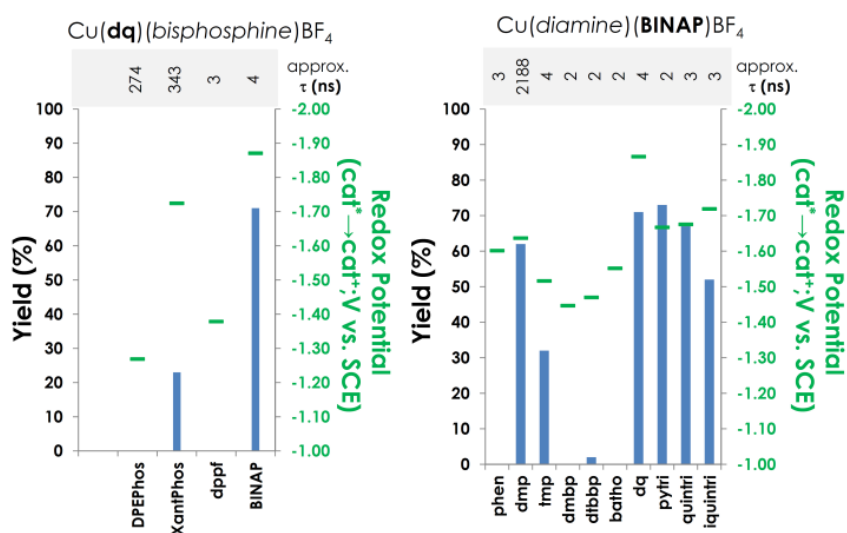


Figure 5.7 : Temps de vie excité, potentiels de réduction de l'état électronique excité comparés aux rendements de la réaction.

En résumé, une évaluation d'une librairie de complexes de cuivre(I) dans une réaction de PCET a été accomplie. De cette étude, un ligand bisphosphine (BINAP) et une classe de ligands diamine (triazole) ont pu être sélectionnés comme un bon point de départ pour la conception d'un catalyseur au cuivre pour l'activation homolytique de cétones arylées. Peu de corrélations ont malheureusement pu être établies entre les données photophysiques et le rendement de cette réaction. Selon les données recueillies, les temps de vie excité ne semblent pas influencer l'étape de PCET et les potentiels disponibles montrent que plus le potentiel de réduction est haut, meilleurs sont les rendements. Une mesure des potentiels rédox dans des conditions similaires au système étudié pourrait confirmer les résultats. Les conclusions de cette

étude seront utilisées afin de concevoir un catalyseur pouvant permettre des étapes de PCET. Le chapitre suivant traitera de l'élaboration d'un catalyseur de cuivre capable d'activer homolytiquement des carbonyles.

## Chapitre 6: Bifunctional Copper-Based Photocatalyst for Reductive Pinacol-Type Couplings.

Antoine Caron, Émilie Morin and Shawn K. Collins

Department of Chemistry and Centre for Green Chemistry and Catalysis, Université de Montréal, CP  
6128 Station Downtown, Montréal, Québec CANADA H3C 3J7

*ACS Catalysis*. **2019**, article soumis.

### Contributions:

- Antoine Caron a contribué au design des expériences, a effectué la synthèse et la caractérisation des catalyseurs pypzs, a fait l'optimisation et l'étendue de la réaction et a aidé à la rédaction du manuscrit.
- Émilie Morin a effectué la synthèse et caractérisation de 3 des 4 catalyseurs, et a aidé à la rédaction du manuscrit.
- Shawn K. Collins a contribué au design des expériences et à la rédaction du manuscrit.

## Abstract

A bifunctional copper-based photocatalyst has been prepared that employs a pyrazole-pyridine ligand incorporating a sulfonamide moiety that functions as an intramolecular hydrogen-bond donor for a photochemical PCET process. In typical reductive PCET processes, the photocatalyst and H-bond donor must have an appropriate redox potential and pKa respectively to promote the reaction. When working in concert in a bifunctional catalyst such as Cu(pypzs)(BINAP)BF<sub>4</sub>, the pKa of the H-bond donor can have an acidity that is orders of magnitude less and still efficiently promote the PCET process. A reductive pinacol-type coupling can be performed using a base-metal derived photocatalyst to afford valuable diols (24 examples, 46-99 % yield), from readily available aldehydes and ketones.

Photocatalysis can impact sustainable chemistry by promoting unique reactivity and achieving novel transformations, under relatively mild conditions.<sup>79d, 137</sup> Consequently, much interest has been placed on synthesis employing visible-light and inexpensive photocatalysts at low catalyst loadings. In the last half-dozen years, copper-based photocatalysis has attracted considerable attention. Cu-based complexes are generally easily prepared, can promote photochemistry through outer- and inner-sphere mechanisms, can exhibit long excited state lifetimes and are excellent excited-state reductants.<sup>138</sup> They are attractive photocatalysts for a variety of transformations,<sup>17, 139</sup> including proton-coupled electron transfers (PCETs). PCETs are non-classical redox processes in which a proton and electron are exchanged in a concerted manner,<sup>109, 140</sup> and can proceed via both oxidative and reductive manifolds. In the reductive homolytic activation of ketones,<sup>116b</sup> some photocatalysts (PCs) may not possess an excited state capable of promoting the PCET process. In such cases, the PC in its excited state may abstracts an electron from a donor (reductive quenching), such as a tertiary amine. and it is the ground state radical anion that participates in the PCET process (Figure 6.1, *top left*). In some instances, it has been proposed that the radical cation of the tertiary amine can act to promote the single-electron transfer (SET) from the PC radical anion via hydrogen or 2-electron/3-center bond.<sup>121a</sup> A photocatalyst at a sufficiently high excited state potential may donate an electron to a carbonyl (oxidative quenching) that is simultaneously activated via hydrogen-bonding, typically achieved with an added acid in the reaction mixture (Figure 1, *top right*). The PCET process generates a ketyl radical for further chemistry, and the PC is regenerated via SET with an electron-donor, again typically a tertiary amine. Considering the aforementioned mechanisms, it was proposed that connecting both the PC and the acid activator within the same catalyst structure could

improve PCET processes. Through proximity, the rate of PCET could be increased, improving yields.<sup>126</sup> Association of the ketone (or aldehyde) with the bifunctional catalyst could result in the steric environment influencing the stereoselectivity of the resulting chemistry of the ketyl radical. Such a bifunctional catalyst may be preferably designed from PCs that have already demonstrated ease of synthesis, tunability, and application in PCET processes. Consequently, heteroleptic copper-based complexes were selected as ideal candidates. Previously, our group has evaluated libraries of heteroleptic copper-based complexes having one diamine and one bisphosphine ligand for photocatalysis, and reported their activity in a PCET process involving the homolytic activation of ketones, generating neutral ketyl radicals.<sup>141</sup> Herein, we report on the synthesis and evaluation of a bifunctional copper-based photocatalyst in reductive pinacol-type PCET processes.

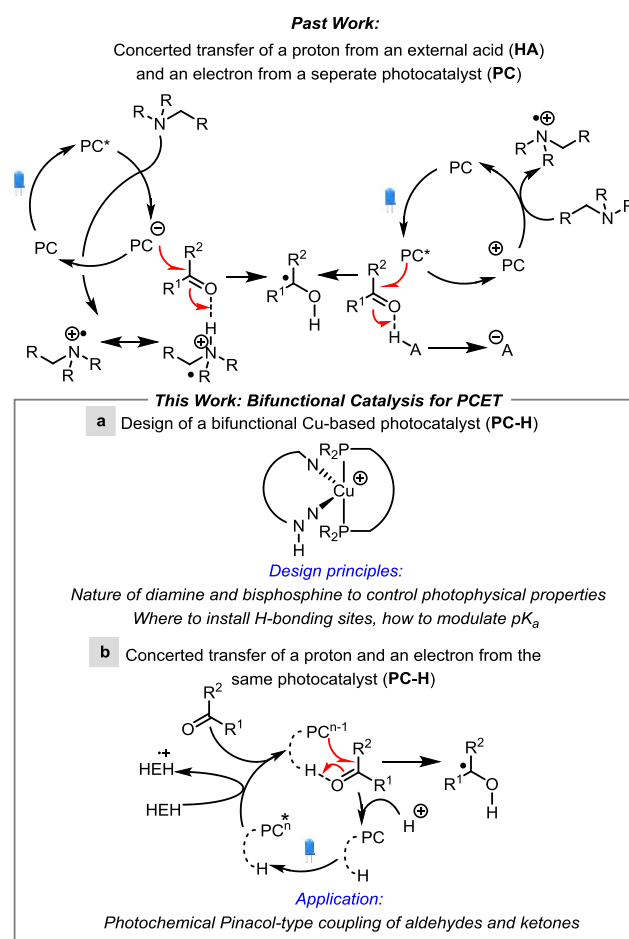
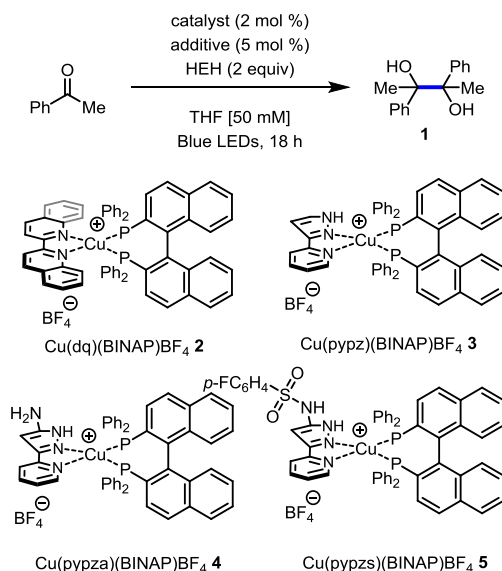


Figure 6.1. Bifunctional catalysis for photocatalytic PCET reactions.

To investigate the possibility of using a bifunctional catalyst for photocatalytic PCET reactions, the pinacol-type reductive coupling of ketones was selected for study.<sup>130</sup> The photochemical pinacol-type

coupling has been previously reported by Rueping and co-workers using an Ir-based catalyst system.<sup>142</sup> Some organic dyes have also been shown to be effective photocatalysts. The pinacol process has provided access to valuable diol products and alternative synthetic routes call for excess amounts of reducing metals and trialkylsilane-based protection strategies to prevent inhibition with the metal-based reagents<sup>143</sup>.

Table 8. Pinacol-Type Coupling Employing Bifunctional Cu-Based Photocatalysts.



	Catalyst	Additive	Yield <b>1</b> (%) <sup>a</sup>
1	Cu(dq)(BINAP)BF <sub>4</sub>	dppa	90
2	Cu(dq)(BINAP)BF <sub>4</sub>	-	0
3	Cu(pypz)(BINAP)BF <sub>4</sub>	dppa	78
4	Cu(pypz)(BINAP)BF <sub>4</sub>	-	25
5	Cu(pypza)(BINAP)BF <sub>4</sub>	dppa	95
6	Cu(pypza)(BINAP)BF <sub>4</sub>	-	14
7	Cu(pypzs)(BINAP)BF <sub>4</sub>	dppa	86
8	Cu(pypzs)(BINAP)BF <sub>4</sub>	-	76
9 <sup>b</sup>	Cu(pypzs)(BINAP)BF <sub>4</sub>	-	0
10	Cu(dq)(BINAP)BF <sub>4</sub>	pypzs	0
11 <sup>c</sup>	Cu(pypzs)(BINAP)BF <sub>4</sub>	-	0
12 <sup>d</sup>	Cu(pypzs)(BINAP)BF <sub>4</sub>	-	76
13 <sup>e</sup>	-	-	0

<sup>a</sup> Isolated yields. 1:1 ratio of diastereomers observed in all cases. <sup>b</sup> Using Et<sub>3</sub>SiH instead of HEH. <sup>c</sup> No light. <sup>d</sup> Using purple LEDs (394 nm). <sup>e</sup> Using purple LEDs (394 nm) with no catalyst. BINAP: (rac)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalene. pypz: 3-(2-pyridyl)-pyrazole. pypza: 5-amino-3-(2-pyridyl)-pyrazole. pypzs: 5-(4-fluorosulfonyl)amino-3-(2-pyridyl)-pyrazole.

The catalyst  $\text{Cu}(\text{dq})(\text{BINAP})\text{BF}_4$  **2** had been identified as a promising candidate for PCET processes.<sup>130</sup> Indeed, in the reaction of acetophenone with  $\text{Cu}(\text{dq})(\text{BINAP})\text{BF}_4$  using diphenyl phosphoric acid (dppa) as an external acid and Hantzsch ester (HEH) as a hydrogen-atom donor, catalyst **2** afforded the corresponding diol **1** in 90 % yield (Table 8). However, in the absence of dppa, no trace of the desired diol was observed. The dq ligand was exchanged for diamines containing hydrogen bond donors. The ligands pypz and pypza have been previously utilized in asymmetric photocatalysis.<sup>144</sup> Readily available in two synthetic steps, the pypza ligand offered potential for diversification of the  $\text{NH}_2$  group for further fine-tuning. The catalysts  $\text{Cu}(\text{pypz})(\text{BINAP})\text{BF}_4$  (**3**) and  $\text{Cu}(\text{pypza})(\text{BINAP})\text{BF}_4$  (**4**) were prepared as ligands that may favor hydrogen bonding. Each catalyst was capable of promoting the PCET reaction of acetophenone in the presence of dppa (78 and 95 % of **1** with catalysts **3** and **4** respectively). However, only low yields (14-25 %) of the desired diol **1** were observed in the absence of dppa. The pypza ligand was further modified through sulfonylation with *p*-fluorosulfonyl chloride to afford the pypzs ligand, with a sulfonamide moiety to augment H-bonding. Gratifyingly,  $\text{Cu}(\text{pypzs})(\text{BINAP})\text{BF}_4$  (**5**) promoted the reductive pinacol coupling of acetophenone both with dppa (86 % **1**) *and without* dppa (76 % **1**). No PCET-type reactivity was observed for  $\text{Cu}(\text{pypzs})(\text{BINAP})\text{BF}_4$  in the absence of light. Attempts at replacing HEH with an alternative H-atom donor, such as  $\text{Et}_3\text{SiH}$  provided no trace of diol **1**. The PCET pinacol-type processes was achieved using blue LEDs for irradiation. The reductive pinacol coupling of acetophenone was also attempted with  $\text{Cu}(\text{pypzs})(\text{BINAP})\text{BF}_4$  under purple LEDs, and identical yields of **1** (76 %) were obtained. No background pinacol coupling of acetophenone was observed under purple LEDs in the absence of catalyst. Attempts to promote the PCET process to form **1** using  $\text{Cu}(\text{dq})(\text{BINAP})\text{BF}_4$  with added pypzs to replace dppa did not afford any product. In comparing the relative acidities, the  $\text{pK}_a$  of dppa ( $\sim 3.72$ , DMSO)<sup>145</sup> is orders of magnitude lower than either a pyrazole N-H ( $\sim 14.2$ )<sup>146</sup> or the sulfonamide ( $\text{PhSO}_2\text{NH}_2 \sim 16.1$ , DMSO)<sup>147</sup> moiety present in the pypzs ligand. The success of the bifunctional catalyst  $\text{Cu}(\text{pypzs})(\text{BINAP})\text{BF}_4$  is likely a result of the proximity of the hydrogen-bond donor and the photoactive complex.

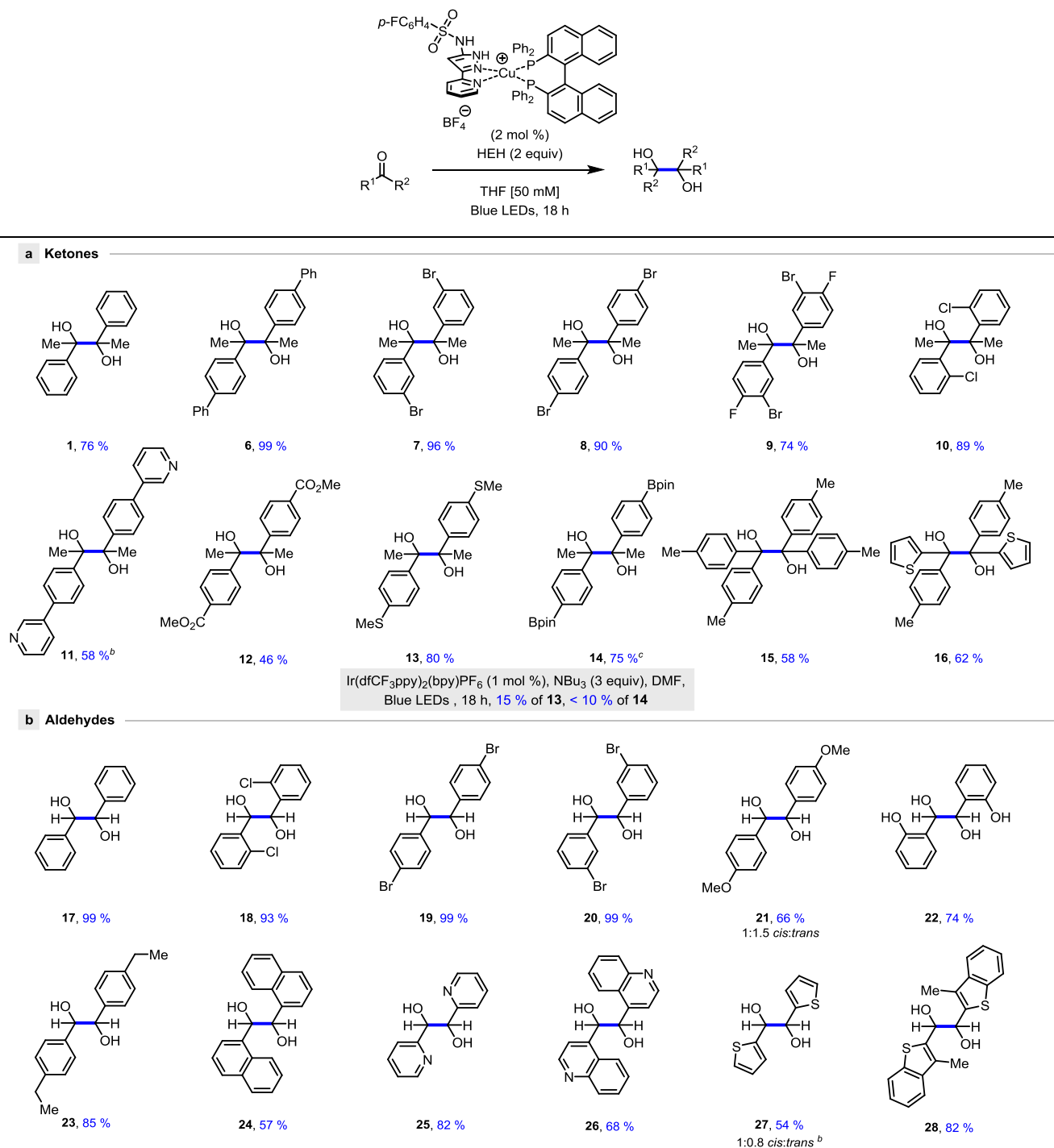
Next, the scope of the pinacol-type couplings were explored using both ketones and aldehydes (Table 2). Both phenylmethylketone and (4-phenyl)phenylmethylketone underwent coupling to afford the corresponding diols **1** and **6** in 76 and 99 % yields. A variety of halogen-substituted methylketones all were homocoupled in good to excellent yields. Substrates substituted with 3-bromo-, 4-bromo-, 3-bromo-4-fluoro- and 2-chloro- all afforded the corresponding diols in good to excellent yields (**7**→**10**, **74**→**96** %). A variety of other functional groups were compatible. Pinacol-type coupling with a

phenylmethylketone having a 3-pyridyl substituent afforded the corresponding diol **11** in 58 % yield. Diol **12** was isolated in 46 % having pendant methyl esters substituents. Other substituted aryl ketones that were not compatible under previously reported conditions using Ir-based catalysts ( $\text{Ir}(\text{dfCF}_3\text{ppy})_2(\text{bpy})\text{PF}_6$  (1 mol %),  $\text{NBu}_3$  (3 equiv), DMF, Blue LEDs, 18 h), were viable coupling partners when using bifunctional catalyst **5**. Diol **13** from pinacol coupling of 4-SMe substituted methylketone was isolated respectively in 80% and 15 % yields using the Cu- and Ir-catalytic systems. In addition, diol **14**, adorned with pinacolborate esters that could be used as handles for further functionalization was formed in 75 % yield using Cu-catalyst **5**, but was isolated in less than 10% yield when using the Ir-based conditions. Diarylketones also underwent pinacol-type coupling in good yields, the *p*-tolyl substituted diol **15** was obtained in 58 % yield, while the diol **16** adorned with thiophene and *p*-tolyl groups was formed in 62 % yield.

A number of aldehydes also underwent pinacol-type coupling with the bifunctional copper-based catalyst **5** (Table 9): benzaldehyde (**17**, 99 %), 2-chlorobenzaldehyde (**18**, 93 %), 4-bromobenzaldehyde (**19**, 99 %), 3-bromobenzaldehyde (**20**, 99 %), 4-methoxybenzaldehyde (**21**, 66 %), 2-hydroxybenzaldehyde (**22**, 74 %) and 4-ethylbenzaldehyde (**23**, 85 %). Polycyclic derivatives were also compatible as 1-naphthyl aldehyde afforded the corresponding diol **24** in 57% yield.



Table 9. Scope of the Reductive Pinacol-Type Coupling Employing a Bifunctional Cu-Based Catalyst<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Yields following chromatography. The *cis:trans* ratios are 1:1 unless indicated otherwise. <sup>b</sup> Isolated as a single isomer. <sup>c</sup> Using 4 mol % of catalyst.

Heterocyclic derivatives also functioned well under the reaction conditions: diols derived from pyridine (**25**), quinolone (**26**), thiophene (**27**) and benzothiophene (**28**) were isolated in 54-82 % yield.

Considering a possible mechanism for the pinacol-type coupling employing the copper-based bifunctional catalyst, the failure of using an alternative H-atom donor such as Et<sub>3</sub>SiH was surprising. Investigation of lifetime emission by quenching studies, demonstrated that HEH instead of acetophenone quenched the excited state of the catalyst. As such, upon excitation of copper-based catalyst **5**, electron transfer with HEH is proposed (Figure 6.2 a). Evano and co-workers have similarly proposed such SET transfers to Cu-based catalysts in the presence of suitable electron donors.<sup>139e</sup> Note that HEH can be easily oxidized ( $E_{1/2}(\text{HEH}/\text{HEH}^+) = 0.404 \text{ V}$ ) and if there are traces of oxygen present, HEH is also rapidly converted to HEH<sup>[O]</sup>.<sup>148</sup> In addition, all of the new catalysts (PC) possess excited state potentials ( $E_{1/2}(\text{PC}^*/\text{PC})$ ) capable of accepting an electron from HEH; (3 (pypz) 2.12 V; 4 (pypza) 1.87 V; 5 (pypzs) 1.86 V). Note that although all the new catalysts can theoretically accept an electron from HEH in the excited state, their potentials in the resulting ground state ( $E_{1/2}(\text{PC}/\text{PC}^+)$ ) will not be sufficient to promote electron transfer to acetophenone ( $E_{1/2} = -2.48 \text{ V vs. Fc}$ ). Indeed, a sufficiently strong proton-donor is required to undergo activation through hydrogen bonding. Note that none of the photocatalysts possess a potential ( $E_{1/2}(\text{PC}^+/\text{PC})$ ) high enough to accept an electron from HEH in the ground state (3 (pypz) -0.18 V; 4 (pypza) -0.43 V; 5 (pypzs) -0.18 V). If a suitable electron donor is necessary in the PCET process, then it should be possible to use Et<sub>3</sub>SiH as an H-atom donor if another electron donor, such as a tertiary amine, is added. Indeed, when the pinacol-type coupling was performed using acetophenone, catalyst **5** and both Et<sub>3</sub>SiH and iPr<sub>2</sub>NEt, the PCET process was once again productive (37 % of diol **1**, Figure 6.2 b). In the proposed mechanism, intermediate **A** could then engage in hydrogen bonding with the sulfonamide proton, pyrazole hydrogen or combination thereof resulting in activation of the ketone or aldehyde for proton-coupled electron transfer. A <sup>1</sup>H NMR study (Figure 6.2 c) of the catalyst Cu(pypzs)(BINAP)BF<sub>4</sub> in the presence of acetophenone in THF-d<sub>8</sub> indicated that both the pyrazole N-H and sulfonamide N-H signals (Figure 2c, **Ha** and **Hb** respectively)<sup>149</sup> underwent deshielding ( $\Delta\delta \text{ Ha} = 0.073\text{-}0.193 \text{ ppm}$ ,  $\Delta\delta \text{ Hb} = 0.086\text{-}0.201 \text{ ppm}$ ), suggesting hydrogen bonding is occurring. Furthermore, the PCET pinacol process afforded much lower yields in protic or polar solvents which could interfere with hydrogen-bonding (acetophenone→**1**, in EtOH 11 %; in DMF 30 %)<sup>150</sup>. Note that the reduction potential of ketones such as acetophenone ( $E_{1/2} = -2.48 \text{ V vs. Fc}$ ) is too high to undergo electron transfer without activation through hydrogen bonding. Following the PCET event, the resulting ketyl radical can react with another equivalent of the ketone or aldehyde to afford the pinacol-type intermediate **C**. The desired diols are formed via H-atom transfer (HAT) from HEH<sup>+</sup> (or HEH). The radical cation of HEH also serves to regenerate the copper-based catalyst via proton transfer. The nature of the pypzs ligand present in the bifunctional catalyst **5** impacts the photophysical properties, and results differently with

regards to other copper-based catalysts such as  $\text{Cu}(\text{dq})(\text{BINAP})\text{BF}_4$ , used in a previous PCET process (Figure 6.2 d).

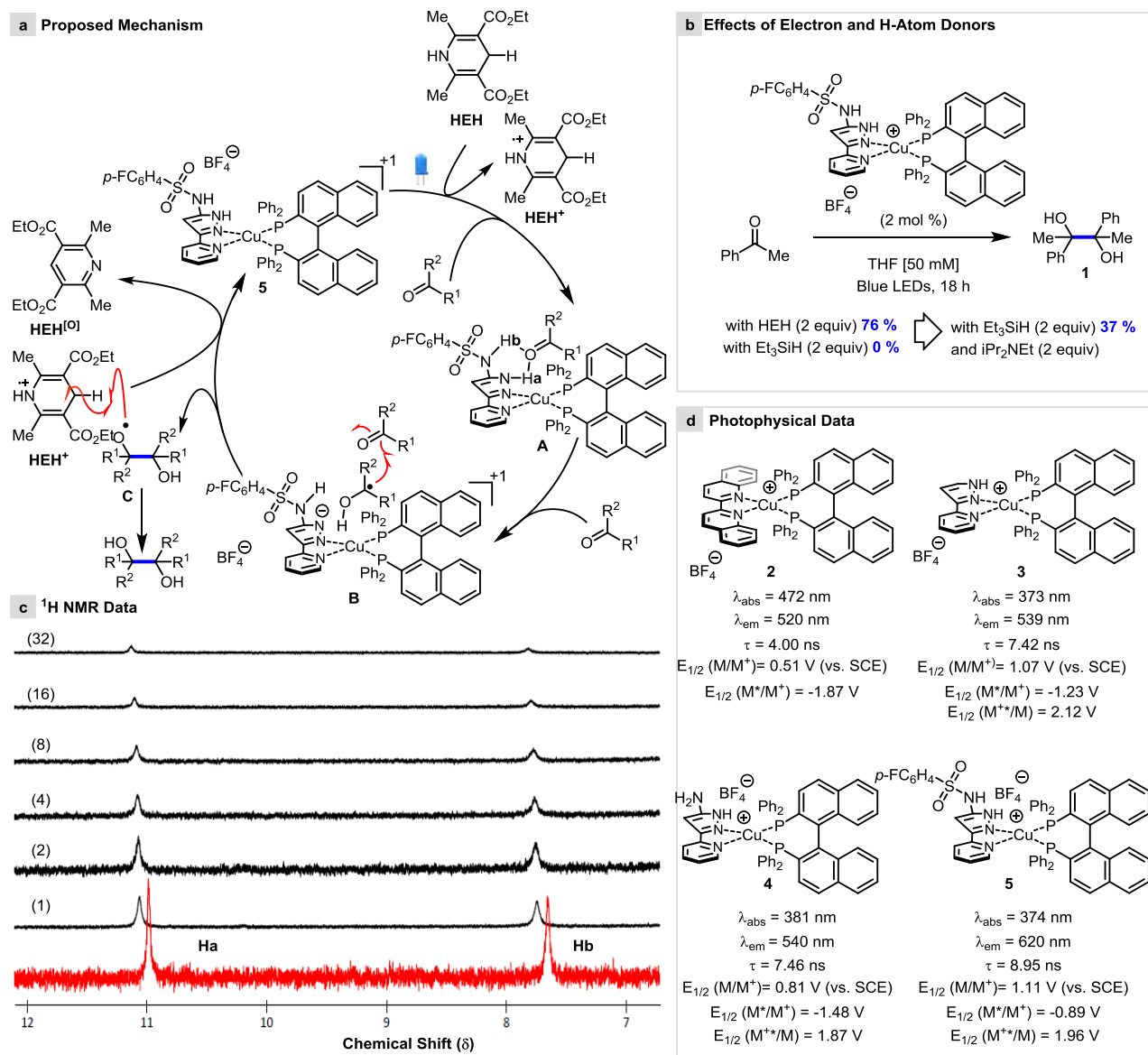


Figure 6.2 a. Proposed reaction mechanism. b. Effects of electron and hydrogen atom donors. c. Selected  $^1\text{H}$  NMR data ( $\text{THF-d}_4$ ) of catalyst **5** (in red) in the presence of increasing numbers of equivalents of acetophenone (indicated in paratheses). d. Comparison of photophysical properties of four copper-based photocatalysts.

For example the extended  $\pi$ -surface of the dq ligands results in excellent absorbance for Cu(dq)(BINAP)BF<sub>4</sub> at 472 nm. In contrast, Cu(pypzs)(BINAP)BF<sub>4</sub>, as well as the two other bifunctional catalysts Cu(pypz)(BINAP)BF<sub>4</sub> and Cu(pypza)(BINAP)BF<sub>4</sub> exhibit maximum absorbances in a narrow range at 373-381 nm, and only weakly absorb within the blue range. In fact, it is surprising that Cu(pypzs)(BINAP)BF<sub>4</sub> is so efficient when irradiated with blue LEDs given its low absorption. All copper catalysts have similar emission spectra with  $\lambda_{\text{max}}$  between 520-540 nm, with the exception of Cu(pypzs)(BINAP)BF<sub>4</sub> which has a weak emission at 620 nm. Interestingly, all catalysts having a N-H bond donor have excited-state lifetimes longer than Cu(dq)(BINAP)BF<sub>4</sub> ( $\tau$  = 4.00 ns), with the pypzs ligand augmenting the excited-state lifetime of its respective catalyst the furthest ( $\tau$  = 8.95 ns) in comparison to the other catalysts evaluated (Cu(pypz)(BINAP)BF<sub>4</sub>  $\tau$  = 7.42 ns; Cu(pypza)(BINAP)BF<sub>4</sub>  $\tau$  = 7.46 ns). The data supports that bifunctional catalyst **5** acts as a photocatalyst for reductive PCET reactions through its sufficiently strong hydrogen-bond donor.

## Conclusion

In summary, a bifunctional copper-based photocatalyst has been prepared that employs a designed pyrazole-pyridine based ligand adorned with sulfonamide moiety that functions as an intramolecular hydrogen-bond donor for a photochemical PCET process. The catalysis is the first application of base-metal photocatalysts toward pinacol-type couplings. The diols prepared herein are formed from a variety of aldehydes and ketones, and in several cases the bifunctional catalyst was capable of promoting pinacol-coupling of substrates that were low yielding when using previously reported Ir-based catalyst systems. In reductive PCET processes, the PC and H-bond donor must have an appropriate redox potential and pK<sub>a</sub> respectively to promote the PCET. Importantly, when working in concert in a bifunctional catalyst such as Cu(pypzs)(BINAP)BF<sub>4</sub>, the pK<sub>a</sub> of the H-bond donor can be less acidic and still efficiently promote the PCET process. The modularity and ease of synthesis of the copper catalyst is noteworthy. Further modification of the steric environment of the diamine, alteration of the hydrogen-bond donors and substitution of the bisphosphine, all may lead to new catalysts capable of further influencing the stereoselectivities of PCET processes. Given that H-bonding ligands are being used increasingly in asymmetric transition metal catalysis, potential exists to tune such systems for asymmetric processes.

## Conclusion

En conclusion, cette thèse décrit de nouvelles méthodes photochimiques pour la synthèse organique. Dans la première partie, une étude de la photocyclisation  $6\pi$  conrotatoire de motifs triphénylaminés substitués a été accomplie. En premier lieu, un montage permettant la synthèse photochimique de carbazoles en débit continu a été développé. En deuxième lieu, deux conditions de cyclisation différentes ont été utilisées pour la synthèse de carbazoles et comparées entre elles. Ces conditions emploient la lumière visible avec un photocatalyseur de cuivre alors que la seconde utilise juste la lumière UV. Les substrats portant des substituants électrodonneurs ont donné les meilleurs rendements, peu importe les conditions employées. La régiosélectivité est similaire, sauf pour le substituant *para* où l'on observe un inversement de régiosélectivité. Les cycles aromatiques trop riches en électrons ne cyclisent pas et dégradent dans les conditions UV et donnent un mauvais rendement sous la lumière visible. Les triphénylaminés substitués en *ortho* et *para* par un ester de méthyle ne cyclisent pas dans les deux conditions (lumière UV ou visible), alors que la substitution en *meta* donne de mauvais rendements et une régiosélectivité identique, peu importe les conditions. L'ajout d'un groupement électrodonneur n'annule pas l'effet électroattracteur de l'ester. Les hétérocycles azotés sont bien tolérés dans les deux conditions et donnent toujours le produit *endo* avec la même régiosélectivité. Les halogènes sont aussi bien tolérés dans les conditions de lumière visible, mais seulement le substrat fluoré a pu cycliser sous l'irradiation UV, l'homolyse du lien carbone-halogène est observé pour les autres halogènes. Une régiosélectivité inverse est aussi observée dans le cas du fluor. De manière générale, les conditions UV donnent de meilleurs rendements et produisent les carbazoles en 15 minutes de temps de résidence versus 20 heures pour la lumière visible. De plus, cette étude illustre l'avantage de la chimie en débit continu pour la photochimie. La deuxième partie décrit des réactions photochimiques de PCET catalysées par des photocatalyseurs de cuivre(I). Une évaluation d'une librairie de 50 complexes de cuivre(I) hétéroleptiques a permis d'examiner la relation structure/activité de ces catalyseurs dans trois réactions photochimiques distinctes. De cette étude, le BINAP et un ligand diamine triazole ont été retenus. Le choix du ligand BINAP a été une surprise car il est bien établi dans la littérature<sup>151</sup> que les bisphosphines ayant un plus grand angle de morsure ont de meilleurs temps de vie excitée et ont moins tendance à disproportionner. Il était assumé que diminuer

l'angle de morsure serait délétère à la catalyse, ce qui n'est pas le cas ici. Basée sur l'étude de la librairie, un nouveau photocatalyseur de cuivre(I), efficace pour l'activation homolytique de cétones par PCET a pu être synthétisé et appliqué à la synthèse de pinacols. De plus, il a été spécialement conçu avec un sulfonamide possédant un hydrogène acide permettant des ponts hydrogènes dans le but d'effectuer une étape de PCET réductrice pour générer un radical cétyle. Cette méthode est applicable à une large gamme d'aldéhydes et de cétones et donne de bons rendements de diols vicinaux (46-99%).

## Perspectives

Les perspectives de ce projet sont nombreuses. Premièrement, un des avantages du catalyseur bi-fonctionnel développé pour des procédés photochimiques de PCET est sa très grande modularité. Il est possible de modifier les ligands de maintes façons pour changer le temps de vie excité, le potentiel ou l'environnement stérique et électronique et la photostabilité. Plusieurs méthodologies de PCET font usage de phosphates ou de l'acide phosphorique comme médiateur de pont hydrogène. La substitution du sulfonamide par un phosphoramidate pourrait être une amélioration. L'utilisation d'autres donneurs de pont hydrogène comme des urées ou thiourées pourrait aussi être envisageable. La modification de BINAP ou l'emploi d'une autre bisphosphine pourrait moduler les caractéristiques du photocatalyseur et peut-être permettre l'activation d'une gamme de substrats encore plus vaste. Aussi, dans d'autres systèmes, comme une réaction intramoléculaire, une phosphine chirale pourrait mener à un certain stéréocontrôle lors de l'étape de PCET puisque la proximité due au pont hydrogène est un critère important pour ce type de réaction.

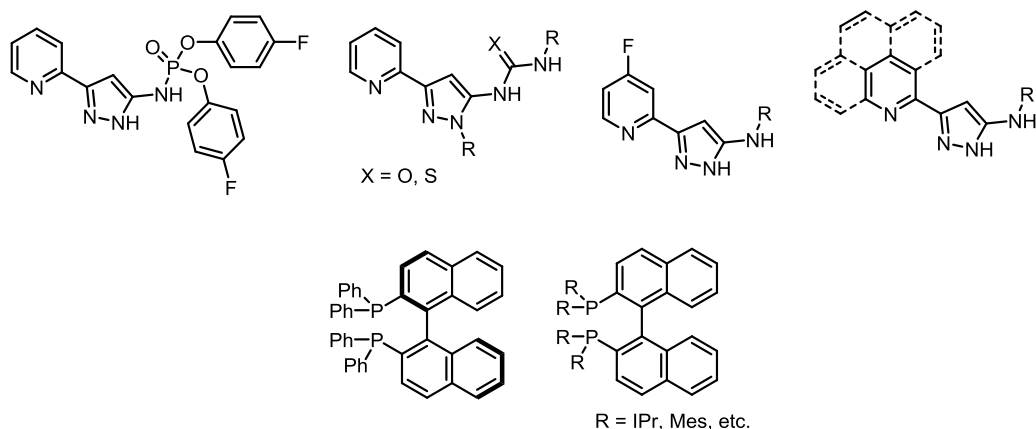


Figure 7.1 : Différents ligands possible.

Ces travaux se sont limités aux cétones et aldéhydes, mais il est facilement envisageable d'activer d'autres sortes de substrats. En effet, les imines ont été activées avec succès dans nos conditions, mais la purification de ces composés s'est avérée ardue en raison de la présence de l'ester de Hantzsch. Trouver une alternative à cette amine secondaire pourrait permettre la synthèse de tels composés. Une version modifiée de HEH pourrait rendre cette amine soluble dans l'eau et ainsi faciliter la purification. L'activation d'autres sortes de molécules comme du dioxyde de carbone pour en faire des acides carboxyliques (Figure 7.2) ou des liens C-H, comme démontré par Knowles<sup>129</sup> très récemment, serait deux autres exemples intéressants pour étendre les substrats activables par ce procédé.

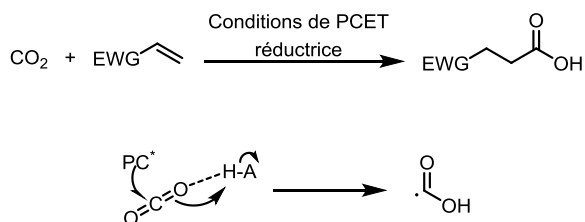


Figure 7.2 : Activation de dioxyde de carbone par PCET réductrice.

Une application en chimie en débit continu serait aussi une alternative intéressante. Il serait possible de générer des radicaux cétyles difficilement accessibles et de les intercepter avec un partenaire d'intérêt, introduit après l'étape de PCET. Nous avons tenté plusieurs essais de PCET réductrice intermoléculaire monotope en lot (*batch*) mais sans succès. Les conditions différentes de chimie en débit continu pourraient potentiellement permettre ce genre de chimie. En effet, il

serait possible d'avoir un montage réactionnel qui permet l'activation rapide d'un carbonyle et ensuite son interception par un réactif de couplage quelconque (Figure 7.3).

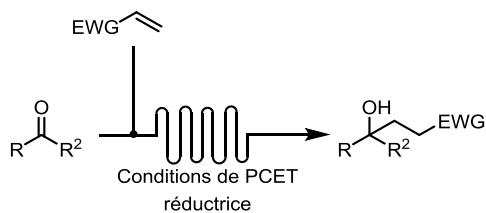


Figure 7.3 : Simple montage de chimie en débit continu

Les méthodologies de PCET représentent un nouveau mode d'activation qui commence à faire ses preuves en synthèse organique et, sans aucun doute, d'autres protocoles seront mis au point par la communauté scientifique dans les prochaines années.



## Bibliographie

1. Kasha, M., Characterization of electronic transitions in complex molecules. *Discussions of the Faraday Society* **1950**, 9 (0), 14-19.
2. Yi, H.; Zhang, G.; Wang, H.; Huang, Z.; Wang, J.; Singh, A. K.; Lei, A., Recent Advances in Radical C–H Activation/Radical Cross-Coupling. *Chemical Reviews* **2017**, 117 (13), 9016-9085.
3. Dexter, D. L., A Theory of Sensitized Luminescence in Solids. *The Journal of Chemical Physics* **1953**, 21 (5), 836-850.
4. Förster, T., Zwischenmolekulare Energiewanderung und Fluoreszenz. *Annalen der Physik* **1948**, 437 (1-2), 55-75.
5. Truong, K.; Ikura, M., The use of FRET imaging microscopy to detect protein–protein interactions and protein conformational changes in vivo. *Current Opinion in Structural Biology* **2001**, 11 (5), 573-578.
6. Helms, V., *Principles of Computational Cell Biology: From Protein Complexes to Cellular Networks*. WILEY-VCH: 2008; p 289.
7. Kalyanasundaram, K., Photophysics, photochemistry and solar energy conversion with tris(bipyridyl)ruthenium(II) and its analogues. *Coordination Chemistry Reviews* **1982**, 46, 159-244.
8. Hedstrand, D. M.; Kruizinga, W. H.; Kellogg, R. M., Light induced and dye accelerated reductions of phenacyl onium salts by 1,4-dihydropyridines. *Tetrahedron Letters* **1978**, 19 (14), 1255-1258.
9. Teplý, F., Photoredox catalysis by [Ru(bpy)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup> to trigger transformations of organic molecules. Organic synthesis using visible-light photocatalysis and its 20th century roots. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* **2011**, 76 (7), 859-917.
10. Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C., Merging Photoredox Catalysis with Organocatalysis: The Direct Asymmetric Alkylation of Aldehydes. *Science* **2008**, 322 (5898), 77-80.

11. Ischay, M. A.; Anzovino, M. E.; Du, J.; Yoon, T. P., Efficient Visible Light Photocatalysis of [2+2] Enone Cycloadditions. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130* (39), 12886-12887.
12. Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J., Electron-Transfer Photoredox Catalysis: Development of a Tin-Free Reductive Dehalogenation Reaction. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131* (25), 8756-8757.
13. Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C., Synergistic catalysis: A powerful synthetic strategy for new reaction development. *Chemical Science* **2012**, *3* (3), 633-658.
14. Wenger, O. S., Photoactive Complexes with Earth-Abundant Metals. *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140* (42), 13522-13533.
15. Horvath, O., photochemistry of copper (I) complexe. *Coordination Chemistry Reviews* **1994**, *135*, 303.
16. Hossain, A.; Bhattacharyya, A.; Reiser, O., Copper's rapid ascent in visible-light photoredox catalysis. *Science* **2019**, *364*, 6439.
17. Paria, S.; Pirtsch, M.; Kais, V.; Reiser, O., Visible-Light-Induced Intermolecular Atom-Transfer Radical Addition of Benzyl Halides to Olefins: Facile Synthesis of Tetrahydroquinolines. *Synthesis* **2013**, *45* (19), 2689-2698.
18. Paria, S.; Reiser, O., Copper in Photocatalysis. *ChemCatChem* **2014**, *6* (9), 2477-2483.
19. Schwendiman, D. P.; Kutal, C., Catalytic role of copper(I) in the photoassisted valence isomerization of norbornadiene. *Journal of the American Chemical Society* **1977**, *99* (17), 5677-5682.
20. Mitani, M.; Nakayama, M.; Koyama, K., The cuprous chloride catalyzed addition of halogen compounds to olefins under photo-irradiation. *Tetrahedron Letters* **1980**, *21* (46), 4457-4460.
21. a) McMillin, D. R.; Buckner, M. T.; Ahn, B. T., A light-induced redox reaction of bis(2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline)copper(I). *Inorganic Chemistry* **1977**, *16* (4), 943-945; b) Ahn, B.-T.; McMillin, D. R., Studies of photoinduced electron transfer from bis(2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline)copper(I). *Inorganic Chemistry* **1978**, *17* (8), 2253-2258.
22. Kern, J.-M.; Sauvage, J.-P., Photoassisted C–C coupling via electron transfer to benzylic halides by a bis(di-imine) copper(I) complex. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1987**, (8), 546-548.

23. Pirtsch, M.; Paria, S.; Matsuno, T.; Isobe, H.; Reiser, O., [Cu(dap)<sub>2</sub>Cl] As an Efficient Visible-Light-Driven Photoredox Catalyst in Carbon–Carbon Bond-Forming Reactions. *Chemistry - A European Journal* **2012**, *18* (24), 7336-7340.
24. Nguyen, J. D.; Tucker, J. W.; Konieczynska, M. D.; Stephenson, C. R. J., Intermolecular Atom Transfer Radical Addition to Olefins Mediated by Oxidative Quenching of Photoredox Catalysts. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133* (12), 4160-4163.
25. Bagal, D. B.; Kachkovskiy, G.; Knorn, M.; Rawner, T.; Bhanage, B. M.; Reiser, O., Trifluoromethylchlorosulfonylation of Alkenes: Evidence for an Inner-Sphere Mechanism by a Copper Phenanthroline Photoredox Catalyst. *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, *54* (24), 6999-7002.
26. Shvydkiv, O.; Gallagher, S.; Nolan, K.; Oelgemöller, M., From Conventional to Microphotochemistry: Photodecarboxylation Reactions Involving Phthalimides. *Organic Letters* **2010**, *12* (22), 5170-5173.
27. a) Bou-Hamdan, F. R.; Seeberger, P. H., Visible-light-mediated photochemistry: accelerating Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>-catalyzed reactions in continuous flow. *Chemical Science* **2012**, *3* (5), 1612-1616; b) Tucker, J. W.; Zhang, Y.; Jamison, T. F.; Stephenson, C. R. J., Visible-Light Photoredox Catalysis in Flow. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51* (17), 4144-4147.
28. Santandrea, J.; Kairouz, V.; Collins, S. K., Continuous Flow Science in an Undergraduate Teaching Laboratory: Photocatalytic Thiol–Ene Reaction Using Visible Light. *Journal of Chemical Education* **2018**, *95* (6), 1073-1077.
29. Lu, H.; Schmidt, M. A.; Jensen, K. F., Photochemical reactions and on-line UV detection in microfabricated reactors. *Lab on a Chip* **2001**, *1* (1), 22-28.
30. Ueno, K.; Kitagawa, F.; Kitamura, N., Photocyanation of pyrene across an oil/water interface in a polymer microchannel chip. *Lab on a Chip* **2002**, *2* (4), 231-234.
31. Hook, B. D. A.; Dohle, W.; Hirst, P. R.; Pickworth, M.; Berry, M. B.; Booker-Milburn, K. I., A Practical Flow Reactor for Continuous Organic Photochemistry. *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70* (19), 7558-7564.
32. a) Wootton, R. C. R.; Fortt, R.; de Mello, A. J., A Microfabricated Nanoreactor for Safe, Continuous Generation and Use of Singlet Oxygen. *Organic Process Research & Development* **2002**, *6* (2), 187-189; b) Fukuyama, T.; Hino, Y.; Kamata, N.; Ryu, I., Quick Execution of

[2+2] Type Photochemical Cycloaddition Reaction by Continuous Flow System Using a Glass-made Microreactor. *Chemistry Letters* **2004**, 33 (11), 1430-1431; c) Knowles, J. P.; Elliott, L. D.; Booker-Milburn, K. I., Flow photochemistry: Old light through new windows. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2012**, 8, 2025-2052; d) Zhang, Y.; Blackman, M. L.; Leduc, A. B.; Jamison, T. F., Peptide Fragment Coupling Using a Continuous-Flow Photochemical Rearrangement of Nitrones. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, 52 (15), 4251-4255.

33. Lévesque, F.; Seeberger, P. H., Continuous-Flow Synthesis of the Anti-Malaria Drug Artemisinin. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, 51 (7), 1706-1709.

34. a) Hernandez-Perez, A. C.; Vlassova, A.; Collins, S. K., Toward a Visible Light Mediated Photocyclization: Cu-Based Sensitizers for the Synthesis of [5]Helicene. *Organic Letters* **2012**, 14 (12), 2988-2991; b) Hernandez-Perez, A. C.; Collins, S. K., A Visible-Light-Mediated Synthesis of Carbazoles. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, 52 (48), 12696-12700.

35. Graebe, C. G., C., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1872**, 5 (12).

36. Mochida, I.; Okuma, O.; Yoon, S.-H., Chemicals from Direct Coal Liquefaction. *Chemical Reviews* **2014**, 114 (3), 1637-1672.

37. a) Chakraborty, D. P.; Barman, B. K.; Bose, P. K., On the constitution of murrayanine, a carbazole derivative isolated from *Murraya koenigii* Spreng. *Tetrahedron* **1965**, 21 (2), 681-685; b) Das, K. C. C., D. P.; Bose, P. K., *Experientia* **1965**, (21), 681-685.

38. Schmidt, A. W.; Reddy, K. R.; Knölker, H.-J., Occurrence, Biogenesis, and Synthesis of Biologically Active Carbazole Alkaloids. *Chemical Reviews* **2012**, 112 (6), 3193-3328.

39. Boström, I. N., GC; Lord, PE; Häggström, J; Jones, BE; Bohlin, HP., Effects of carprofen on renal function and results of serum biochemical and hematologic analyses in anesthetized dogs that had low blood pressure during anesthesia. *American journal of veterinary research* **2002**, 63 (5), 712-721.

40. a) Ito, C.; Katsuno, S.; Itoigawa, M.; Ruangrunsi, N.; Mukainaka, T.; Okuda, M.; Kitagawa, Y.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Furukawa, H., New Carbazole Alkaloids from *Clausena anisata* with Antitumor Promoting Activity. *Journal of Natural Products* **2000**, 63 (1), 125-128; b) Meragelman, K. M.; McKee, T. C.; Boyd, M. R., Siamenol, a New Carbazole Alkaloid from *Murraya siamensis*. *Journal of Natural Products* **2000**, 63 (3), 427-428; c) Ito,

C.; Itoigawa, M.; Aizawa, K.; Yoshida, K.; Ruangrunsi, N.; Furukawa, H.,  $\gamma$ -Lactone Carbazoles from *Clausena anisata*. *Journal of Natural Products* **2009**, 72 (6), 1202-1204; d) Maneerat, W.; Ritthiwigrom, T.; Cheenpracha, S.; Promgool, T.; Yossathera, K.; Deachathai, S.; Phakhodee, W.; Laphookhieo, S., Bioactive Carbazole Alkaloids from *Clausena wallichii* Roots. *Journal of Natural Products* **2012**, 75 (4), 741-746; e) Molette, J.; Routier, J.; Abila, N.; Besson, D.; Bombrun, A.; Brun, R.; Burt, H.; Georgi, K.; Kaiser, M.; Nwaka, S.; Muzerelle, M.; Scheer, A., Identification and Optimization of an Aminoalcohol-Carbazole Series with Antimalarial Properties. *ACS Medicinal Chemistry Letters* **2013**, 4 (11), 1037-1041; f) Hou, S.; Yi, Y. W.; Kang, H. J.; Zhang, L.; Kim, H. J.; Kong, Y.; Liu, Y.; Wang, K.; Kong, H.-S.; Grindrod, S.; Bae, I.; Brown, M. L., Novel Carbazole Inhibits Phospho-STAT3 through Induction of Protein-Tyrosine Phosphatase PTPN6. *Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, 57 (15), 6342-6353; g) Naidoo, J.; De Jesus-Cortes, H.; Huntington, P.; Estill, S.; Morlock, L. K.; Starwalt, R.; Mangano, T. J.; Williams, N. S.; Pieper, A. A.; Ready, J. M., Discovery of a Neuroprotective Chemical, (S)-N-(3-(3,6-Dibromo-9H-carbazol-9-yl)-2-fluoropropyl)-6-methoxypyridin-2-amine [(–)-P7C3-S243], with Improved Druglike Properties. *Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, 57 (9), 3746-3754.

41. Grazulevicius, J. V.; Strohmriegl, P.; Pielichowski, J.; Pielichowski, K., Carbazole-containing polymers: synthesis, properties and applications. *Progress in Polymer Science* **2003**, 28 (9), 1297-1353.

42. a) Yeh, K. M.; Lee, C. C.; Chen, Y., Host copolymers containing pendant carbazole and oxadiazole groups: Synthesis, characterization and optoelectronic applications for efficient green phosphorescent OLEDs. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2008**, 46 (15), 5180-5193; b) Adhikari, R. M.; Neckers, D. C.; Shah, B. K., Photophysical Study of Blue, Green, and Orange-Red Light-Emitting Carbazoles. *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, 74 (9), 3341-3349; c) Is, O. D.; Koyuncu, F. B.; Koyuncu, S.; Ozdemir, E., A new imine coupled pyrrole-carbazole-pyrrole polymer: Electro-optical properties and electrochromism. *Polymer* **2010**, 51 (8), 1663-1669; d) Wang, H.-Y.; Liu, F.; Xie, L.-H.; Tang, C.; Peng, B.; Huang, W.; Wei, W., Topological Arrangement of Fluorenyl-Substituted Carbazole Triads and Starbursts: Synthesis and Optoelectronic Properties. *The Journal of Physical Chemistry C* **2011**, 115 (14), 6961-6967; e) Morin, J.-F.; Leclerc, M., 2,7-Carbazole-Based Conjugated Polymers for Blue, Green, and Red Light Emission. *Macromolecules* **2002**, 35 (22), 8413-8417.

43. Ayranci, R.; Ak, M., Synthesis of Rhodamine and Carbazole Based Conductive Polymer for Fluorescence and Electrochromic Applications. *Journal of The Electrochemical Society* **2017**, *164* (7), H509-H514.
44. a) Wang, L.; Fu, Y.; Zhu, L.; Cui, G.; Liang, F.; Guo, L.; Zhang, X.; Xie, Z.; Su, Z., Synthesis and photovoltaic properties of low-bandgap polymers based on N-arylcarbazole. *Polymer* **2011**, *52* (8), 1748-1754; b) Qian, X.; Zhu, Y.-Z.; Song, J.; Gao, X.-P.; Zheng, J.-Y., New Donor- $\pi$ -Acceptor Type Triazatruxene Derivatives for Highly Efficient Dye-Sensitized Solar Cells. *Organic Letters* **2013**, *15* (23), 6034-6037.
45. Kartha, K. K.; Sandeep, A.; Nair, V. C.; Takeuchi, M.; Ajayaghosh, A., A carbazole-fluorene molecular hybrid for quantitative detection of TNT using a combined fluorescence and quartz crystal microbalance method. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2014**, *16* (35), 18896-18901.
46. a) Drechsel, E., Ueber Elektrolyse des Phenols mit Wechselströmen. *Journal für Praktische Chemie* **1888**, *38* (1), 65-74; b) Borsche, W., Ueber Tetra- und Hexahydrocarbazolverbindungen und eine neue Carbazolsynthese. (Mitbearbeitet von. A. Witte und W. Bothe.). *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1908**, *359* (1-2), 49-80.
47. Yoshida, K.; Hayashi, K.; Yanagisawa, A., Construction of Carbocyclic Ring of Indoles Using Ruthenium-Catalyzed Ring-Closing Olefin Metathesis. *Organic Letters* **2011**, *13* (18), 4762-4765.
48. a) Plieninger, H.; Müller, W.; Weinerth, K., Indolo- $\alpha$ -pyrone und Indolo- $\alpha$ -pyridone. *Chemische Berichte* **1964**, *97* (3), 667-681; b) Pindur, U.; Erfanian-Abdoust, H., Indolo-2,3-quinodimethanes and stable cyclic analogs for regio- and stereocontrolled syntheses of [b]-annelated indoles. *Chemical Reviews* **1989**, *89* (8), 1681-1689; c) Hirano, K.; Inaba, Y.; Watanabe, T.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H., Gold-Catalyzed Intramolecular Alkyne Cycloisomerization Cascade: Direct Synthesis of Aryl-Annulated[a]carbazoles from Aniline-Substituted Diethynylarenes. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2010**, *352* (2-3), 368-372; d) Hirano, K.; Inaba, Y.; Takahashi, N.; Shimano, M.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H., Direct Synthesis of Fused Indoles by Gold-Catalyzed Cascade Cyclization of Diynes. *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, *76* (5), 1212-1227.

49. Moody, C. J.; Shah, P., Diels–Alder reactivity of pyrano[3,4-b]indol-3-ones. Part 2. Steric and electronic effects in the addition to alkynes. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I* **1988**, (6), 1407-1415.
50. Alayrac, C.; Schollmeyer, D.; Witulski, B., First total synthesis of antiostatin A1, a potent carbazole-based naturally occurring antioxidant. *Chemical Communications* **2009**, (12), 1464-1466.
51. Appukkuttan, P.; Van der Eycken, E.; Dehaen, W., Microwave-Enhanced Cadogan Cyclization: An Easy Access to the 2-Substituted Carbazoles and other Fused Heterocyclic Systems. *Synlett* **2005**, 2005 (01), 127-133.
52. Gao, H.; Xu, Q. L.; Yousufuddin, M.; Ess, D. H.; Kürti, L., Rapid Synthesis of Fused N-Heterocycles by Transition-Metal-Free Electrophilic Amination of Arene C–H Bonds. *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, 53 (10), 2701-2705.
53. a) Stokes, B. J.; Jovanović, B.; Dong, H.; Richert, K. J.; Riell, R. D.; Driver, T. G., Rh<sub>2</sub>(II)-Catalyzed Synthesis of Carbazoles from Biaryl Azides. *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, 74 (8), 3225-3228; b) Zhang, Q.; Wu, C.; Zhou, L.; Li, J., Theoretical Studies on Intramolecular C–H Amination of Biaryl Azides Catalyzed by Four Different Late Transition Metals. *Organometallics* **2013**, 32 (2), 415-426.
54. Gritsan, N. P.; Platz, M. S., Kinetics, spectroscopy, and computational chemistry of aryl nitrenes. *Chemical Reviews* **2006**, 106 (9), 3844-67.
55. a) Swenton, J. S.; Ikeler, T. J.; Williams, B. H., Photochemistry of singlet and triplet azide excited states. *Journal of the American Chemical Society* **1970**, 92 (10), 3103-3109; b) Sundberg, R. J.; Heintzelman, R. W., Reactivity of aryl nitrenes. Competition between carbazole formation and internal bond reorganization in biphenylnitrenes. *The Journal of Organic Chemistry* **1974**, 39 (17), 2546-2552; c) Sundberg, R. J.; Gillespie, D. W.; DeGraff, B. A., Mechanism of photolytic conversion of 2-azidobiphenyl to carbazole. *Journal of the American Chemical Society* **1975**, 97 (21), 6193-6196.
56. Stokes, B. J.; Dong, H.; Leslie, B. E.; Pumphrey, A. L.; Driver, T. G., Intramolecular C–H Amination Reactions: Exploitation of the Rh<sub>2</sub>(II)-Catalyzed Decomposition of Azidoacrylates. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, 129 (24), 7500-7501.
57. Nozaki, K.; Takahashi, K.; Nakano, K.; Hiyama, T.; Tang, H. Z.; Fujiki, M.; Yamaguchi, S.; Tamao, K., The Double N-Arylation of Primary Amines: Toward

Multisubstituted Carbazoles with Unique Optical Properties. *Angewandte Chemie International Edition* **2003**, 42 (18), 2051-2053.

58. a) Guram, A. S.; Buchwald, S. L., Palladium-Catalyzed Aromatic Aminations with in situ Generated Aminostannanes. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, 116 (17), 7901-7902; b) Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, J. F., Palladium-catalyzed formation of carbon-nitrogen bonds. Reaction intermediates and catalyst improvements in the hetero cross-coupling of aryl halides and tin amides. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, 116 (13), 5969-5970; c) Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Buchwald, S. L., An Improved Catalyst System for Aromatic Carbon–Nitrogen Bond Formation: The Possible Involvement of Bis(Phosphine) Palladium Complexes as Key Intermediates. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, 118 (30), 7215-7216.

59. Kitawaki, T.; Hayashi, Y.; Ueno, A.; Chida, N., One-step construction of carbazoles by way of the palladium-catalyzed double N-arylation reaction and its application to the total synthesis of murrastifoline-A. *Tetrahedron* **2006**, 62 (29), 6792-6801.

60. Bruneau, A.; Roche, M.; Alami, M.; Messaoudi, S., 2-Aminobiphenyl Palladacycles: The “Most Powerful” Precatalysts in C–C and C–Heteroatom Cross-Couplings. *ACS Catalysis* **2015**, 5 (2), 1386-1396.

61. Tsang, W. C. P.; Munday, R. H.; Brasche, G.; Zheng, N.; Buchwald, S. L., Palladium-Catalyzed Method for the Synthesis of Carbazoles via Tandem C–H Functionalization and C–N Bond Formation. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, 73 (19), 7603-7610.

62. Jordan-Hore, J. A.; Johansson, C. C. C.; Gulias, M.; Beck, E. M.; Gaunt, M. J., Oxidative Pd(II)-Catalyzed C–H Bond Amination to Carbazole at Ambient Temperature. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, 130 (48), 16184-16186.

63. Youn, S. W.; Bihn, J. H.; Kim, B. S., Pd-Catalyzed Intramolecular Oxidative C–H Amination: Synthesis of Carbazoles. *Organic Letters* **2011**, 13 (14), 3738-3741.

64. Cho, S. H.; Yoon, J.; Chang, S., Intramolecular Oxidative C–N Bond Formation for the Synthesis of Carbazoles: Comparison of Reactivity between the Copper-Catalyzed and Metal-Free Conditions. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, 133 (15), 5996-6005.

65. Bedford, R. B.; Cazin, C. S. J., A novel catalytic one-pot synthesis of carbazoles via consecutive amination and C–H activation. *Chemical Communications* **2002**, (20), 2310-2311.



66. Ackermann, L.; Althammer, A., Domino N-H/C-H Bond Activation: Palladium-Catalyzed Synthesis of Annulated Heterocycles Using Dichloro(hetero)arenes. *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, *46* (10), 1627-1629.
67. Liu, Z.; Larock, R. C., Synthesis of Carbazoles and Dibenzofurans via Cross-Coupling of o-Iodoanilines and o-Iodophenols with Silylaryl Triflates. *Organic Letters* **2004**, *6* (21), 3739-3741.
68. a) Yoshida, H.; Honda, Y.; Shirakawa, E.; Hiyama, T., Palladium–iminophosphine-catalysed carbostannylation of arynes: synthesis of ortho-substituted arylstannanes. *Chemical Communications* **2001**, (18), 1880-1881; b) Yoshida, H.; Shirakawa, E.; Honda, Y.; Hiyama, T., Addition of Ureas to Arynes: Straightforward Synthesis of Benzodiazepine and Benzodiazocine Derivatives. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41* (17), 3247-3249; c) Liu, Z.; Larock, R. C., Facile N-Arylation of Amines and Sulfonamides. *Organic Letters* **2003**, *5* (24), 4673-4675; d) Liu, Z.; Larock, R. C., Facile O-Arylation of Phenols and Carboxylic Acids. *Organic Letters* **2004**, *6* (1), 99-102.
69. a) Campeau, L.-C.; Thansandote, P.; Fagnou, K., High-Yielding Intramolecular Direct Arylation Reactions with Aryl Chlorides. *Organic Letters* **2005**, *7* (9), 1857-1860; b) Parisien, M.; Valette, D.; Fagnou, K., Direct Arylation Reactions Catalyzed by Pd(OH)<sub>2</sub>/C: Evidence for a Soluble Palladium Catalyst. *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70* (19), 7578-7584; c) Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K., Catalytic Direct Arylation with Aryl Chlorides, Bromides, and Iodides: Intramolecular Studies Leading to New Intermolecular Reactions. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128* (2), 581-590; d) Leclerc, J.-P.; André, M.; Fagnou, K., Heck, Direct Arylation, and Hydrogenation: Two or Three Sequential Reactions from a Single Catalyst. *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71* (4), 1711-1714.
70. Akermarck, B.; Eberson, L.; Jonsson, E.; Pettersson, E., Palladium-promoted cyclization of diphenyl ether, diphenylamine, and related compounds. *The Journal of Organic Chemistry* **1975**, *40* (9), 1365-1367.
71. Krahle, M. P.; Jäger, A.; Krause, T.; Knölker, H.-J., First total synthesis of the 7-oxygenated carbazole alkaloids clauszoline-K, 3-formyl-7-hydroxycarbazole, clausine M, clausine N and the anti-HIV active siamenol using a highly efficient palladium-catalyzed approach. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2006**, *4* (17), 3215-3219.

72. Liégault, B.; Lee, D.; Huestis, M. P.; Stuart, D. R.; Fagnou, K., Intramolecular Pd(II)-Catalyzed Oxidative Biaryl Synthesis Under Air: Reaction Development and Scope. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, 73 (13), 5022-5028.
73. Watanabe, T.; Ueda, S.; Inuki, S.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H., One-pot synthesis of carbazoles by palladium-catalyzed N-arylation and oxidative coupling. *Chemical Communications* **2007**, (43), 4516-4518.
74. Grellmann, K.-H.; Sherman, G. M.; Linschitz, H., Photo-Conversion of Diphenylamines to Carbazoles, and Accompanying Transient Species. *Journal of the American Chemical Society* **1963**, 85 (12), 1881-1882.
75. a) Mallory, F. B.; Wood, C. S.; Gordon, J. T., Photochemistry of Stilbenes. III. Some Aspects of the Mechanism of Photocyclization to Phenanthrenes. *Journal of the American Chemical Society* **1964**, 86 (15), 3094-3102; b) Wood, C. S.; Mallory, F. B., Photochemistry of Stilbenes. IV. The Preparation of Substituted Phenanthrenes1a-c. *The Journal of Organic Chemistry* **1964**, 29 (11), 3373-3377.
76. Woodward, R. B.; Hoffmann, R., The Conservation of Orbital Symmetry. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1969**, 8 (11), 781-853.
77. a) Linschitz, H.; Grellmann, K.-H., Reaction Pathways in the Photochemical Conversion of Diphenylamines to Carbazoles. *Journal of the American Chemical Society* **1964**, 86 (2), 303-304; b) Shizuka, H.; Takayama, Y.; Morita, T.; Matsumoto, S.; Tanaka, I., Kinetics and mechanism of the photocyclization of diphenylamines. II. Photochemical secondary processes of diphenylamines. *Journal of the American Chemical Society* **1971**, 93 (23), 5987-5992; c) Foerster, E. W.; Grellmann, K. H.; Linschitz, H., Reaction patterns and kinetics of the photoconversion of N-methyldiphenylamine to N-methylcarbazole. *Journal of the American Chemical Society* **1973**, 95 (10), 3108-3115; d) Fischer, G.; Fischer, E.; Grellmann, K. H.; Linschitz, H.; Temizer, A., Photoconversion of N-methyldiphenylamine to N-methylcarbazole. Calculated and observed quantum yields as a function of oxygen concentration. *Journal of the American Chemical Society* **1974**, 96 (20), 6267-6269; e) Grellmann, K. H.; Kuehnle, W.; Weller, H.; Wolff, T., Photochemical formation of dihydrocarbazoles from diphenylamines and their thermal rearrangement and disproportionation reactions. *Journal of the American Chemical Society* **1981**, 103 (23), 6889-6893; f) Görner, H., Photoinduced Oxygen Uptake of

Diphenylamines in Solution and Their Ring Closure Revisited. *The Journal of Physical Chemistry A* **2008**, *112* (6), 1245-1250.

78. Pimparkar, K.; Yen, B.; Goodell, J. R.; Martin, V. I.; Lee, W.-H.; Porco, J. A.; Beeler, A. B.; Jensen, K. F., Development of a Photochemical Microfluidics Platform. *Journal of Flow Chemistry* **2011**, *1* (2), 53-55.

79. a) Hoffmann, N., Photochemical Reactions as Key Steps in Organic Synthesis. *Chemical Reviews* **2008**, *108* (3), 1052-1103; b) Zeitler, K., Photoredox Catalysis with Visible Light. *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48* (52), 9785-9789; c) Yoon, T. P.; Ischay, M. A.; Du, J., Visible light photocatalysis as a greener approach to photochemical synthesis. *Nature Chemistry* **2010**, *2*, 527; d) Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J., Visible light photoredox catalysis: applications in organic synthesis. *Chemical Society Reviews* **2011**, *40* (1), 102-113; e) Wiles, C.; Watts, P., Continuous process technology: a tool for sustainable production. *Green Chemistry* **2014**, *16* (1), 55-62.

80. Jørgensen, K. B., Photochemical Oxidative Cyclisation of Stilbenes and Stilbenoids—The Mallory-Reaction. *Molecules* **2010**, *15* (6).

81. a) Bos, P. H.; Antalek, M. T.; Porco, J. A.; Stephenson, C. R. J., Tandem Dienone Photorearrangement–Cycloaddition for the Rapid Generation of Molecular Complexity. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135* (47), 17978-17982; b) Martin, V. I.; Goodell, J. R.; Ingham, O. J.; Porco, J. A.; Beeler, A. B., Multidimensional Reaction Screening for Photochemical Transformations as a Tool for Discovering New Chemotypes. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79* (9), 3838-3846.

82. a) Allegretti, M.; Bertini, R.; Cesta, M. C.; Bizzarri, C.; Di Bitondo, R.; Di Cioccio, V.; Galliera, E.; Berdini, V.; Topai, A.; Zampella, G.; Russo, V.; Di Bello, N.; Nano, G.; Nicolini, L.; Locati, M.; Fantucci, P.; Florio, S.; Colotta, F., 2-Arylpropionic CXC Chemokine Receptor 1 (CXCR1) Ligands as Novel Noncompetitive CXCL8 Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, *48* (13), 4312-4331; b) Narlawar, R.; Pérez Revuelta, B. I.; Haass, C.; Steiner, H.; Schmidt, B.; Baumann, K., Scaffold of the Cyclooxygenase-2 (COX-2) Inhibitor Carprofen Provides Alzheimer  $\gamma$ -Secretase Modulators. *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, *49* (26), 7588-7591; c) Favia, A. D.; Habrant, D.; Scarpelli, R.; Migliore, M.; Albani, C.; Bertozzi, S. M.; Dionisi, M.; Tarozzo, G.; Piomelli, D.; Cavalli, A.; De Vivo, M., Identification and Characterization of Carprofen as a Multitarget Fatty Acid Amide

- Hydrolase/Cyclooxygenase Inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, 55 (20), 8807-8826; d) Mellini, P.; Carafa, V.; Di Rienzo, B.; Rotili, D.; De Vita, D.; Cirilli, R.; Gallinella, B.; Provisiero, D. P.; Di Maro, S.; Novellino, E.; Altucci, L.; Mai, A., Carprofen Analogues as Sirtuin Inhibitors: Enzyme and Cellular Studies. *ChemMedChem* **2012**, 7 (11), 1905-1908.
83. a) Laurino, P.; Kikkeri, R.; Seeberger, P. H., Continuous-flow reactor-based synthesis of carbohydrate and dihydrolipoic acid-capped quantum dots. *Nature Protocols* **2011**, 6, 1209; b) Lévesque, F.; Seeberger, P. H., Highly Efficient Continuous Flow Reactions Using Singlet Oxygen as a “Green” Reagent. *Organic Letters* **2011**, 13 (19), 5008-5011.
84. Gribble, G. W., *Alkaloids* **2012**, 71 (1), 1-165.
85. Tsang, W. C. P.; Zheng, N.; Buchwald, S. L., Combined C–H Functionalization/C–N Bond Formation Route to Carbazoles. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127 (42), 14560-14561.
86. a) Chapman, O. L.; Eian, G. L.; Bloom, A.; Clardy, J., Photochemical transformations. XXXVIII. Nonoxidative photocyclization of N-aryl enamines. A facile synthetic entry to trans-hexahydrocarbazoles. *Journal of the American Chemical Society* **1971**, 93 (12), 2918-2928; b) Huisgen, R., 1,5-Electrocyclizations—An Important Principle of Heterocyclic Chemistry. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1980**, 19 (12), 947-973.
87. a) Ibrahim-ouali, M.; Missoum, A.; Sinibaldi, M.-E.; Troin, Y.; Gramain, J.-C., Photochemical synthesis of carbazole derivatives. *Synthetic Communications* **1996**, 26 (4), 657-670; b) Lemster, T.; Pindur, U.; Lenglet, G.; Depauw, S.; Dassi, C.; David-Cordonnier, M.-H., Photochemical electrocycloisisation of 3-vinylindoles to pyrido[2,3-a]-, pyrido[4,3-a]- and thieno[2,3-a]-carbazoles: Design, synthesis, DNA binding and antitumor cell cytotoxicity. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, 44 (8), 3235-3252; c) Protti, S.; Palmieri, A.; Petrini, M.; Fagnoni, M.; Ballini, R.; Albini, A., A Photochemical Route to Benzo[a]carbazoles via Domino Elimination/Electrocyclization of 2-Aryl-3-(1-tosylalkyl)indoles. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2013**, 355 (4), 643-646.
88. a) Blackburn, E. V.; Loader, C. E.; Timmons, C. J., Studies in photochemistry. Part VII. The photocyclisation of some nuclear-substituted stilbenes to substituted phenanthrenes. *Journal of the Chemical Society C: Organic* **1968**, (0), 1576-1580; b) Liu, L.; Katz, T. J., Bromine auxiliaries in photosyntheses of [5]helicenes. *Tetrahedron Letters* **1991**, 32 (47), 6831-6834.

89. Yamakawa, N.; Suemasu, S.; Matoyama, M.; Tanaka, K.-i.; Katsu, T.; Miyata, K.; Okamoto, Y.; Otsuka, M.; Mizushima, T., Synthesis and biological evaluation of loxoprofen derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2011**, *19* (11), 3299-3311.
90. Gribble, G. W., Chapter 1 - Occurrence of Halogenated Alkaloids. In *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, Knölker, H.-J., Ed. Academic Press: 2012; Vol. 71, pp 1-165.
91. a) Tselikhovsky, D.; Buchwald, S. L., Concise Palladium-Catalyzed Synthesis of Dibenzodiazepines and Structural Analogues. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133* (36), 14228-14231; b) Chen, Q.; Luo, M.; Hammershøj, P.; Zhou, D.; Han, Y.; Laursen, B. W.; Yan, C.-G.; Han, B.-H., Microporous Polycarbazole with High Specific Surface Area for Gas Storage and Separation. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134* (14), 6084-6087; c) Liu, X.; Xu, Y.; Jiang, D., Conjugated Microporous Polymers as Molecular Sensing Devices: Microporous Architecture Enables Rapid Response and Enhances Sensitivity in Fluorescence-On and Fluorescence-Off Sensing. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134* (21), 8738-8741.
92. A 1,4-hydride transfer or two consecutive 1,2-hydride transfers have been proposed, see O. L. Chapman, G. L. Elan, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2918-2928.
93. a) Carruthers, W., Photocyclisation of diphenylamines. Synthesis of glycozoline. *Chemical Communications (London)* **1966**, (9), 272-272; b) Clark, V. M.; Cox, A.; Herbert, E. J., The photocyclisation of anilino-pyridines to carbolines. *Journal of the Chemical Society C: Organic* **1968**, (0), 831-833; c) Bratt, J.; Suchitzky, H., Photochemical cyclisation of substituted polyhalogenopyridines. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1972**, (16), 949-950; d) Bratt, J.; Iddon, B.; Mack, A. G.; Suschitzky, H.; Taylor, J. A.; Wakefield, B. J., Polyhalogenoaromatic compounds. Part 41. Photochemical dehalogenation and arylation reactions of polyhalogenoaromatic and polyhalogenoheteroaromatic compounds. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1980**, (0), 648-656.
94. Caron, A.; Hernandez-Perez, A. C.; Collins, S. K., Synthesis of a Carprofen Analogue Using a Continuous Flow UV-Reactor. *Organic Process Research & Development* **2014**, *18* (11), 1571-1574.
95. a) Spangler, C. W.; Jondahl, T. P.; Spangler, B., Kinetics of thermal electrocyclic ring closure. Alkyl-1,3,5-hexatrienes. *The Journal of Organic Chemistry* **1973**, *38* (14), 2478-2484; b) Carpenter, B. K., A simple model for predicting the effect of substituents on the rates of

thermal pericyclic reactions. *Tetrahedron* **1978**, *34* (13), 1877-1884; c) Evanseck, J. D.; Iv, B. E. T.; Spellmeyer, D. C.; Houk, K. N., Transition Structures of Thermally Allowed Disrotatory Electrocyclizations. The Prediction of Stereoselective Substituent Effects in Six-Electron Pericyclic Reactions. *The Journal of Organic Chemistry* **1995**, *60* (22), 7134-7141; d) Yu, T.-Q.; Fu, Y.; Liu, L.; Guo, Q.-X., How to Promote Sluggish Electrocyclization of 1,3,5-Hexatrienes by Captodative Substitution. *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71* (16), 6157-6164.

96. a) Andrews, R. S.; Becker, J. J.; Gagné, M. R., A Photoflow Reactor for the Continuous Photoredox-Mediated Synthesis of C-Glycoamino Acids and C-Glycolipids. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51* (17), 4140-4143; b) Tucker, J. W.; Zhang, Y.; Jamison, T. F.; Stephenson, C. R. J., Visible-Light Photoredox Catalysis in Flow. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51* (17), 4144-4147; c) Garlets, Z. J.; Nguyen, J. D.; Stephenson, C. R. J., The Development of Visible-Light Photoredox Catalysis in Flow. *Israel Journal of Chemistry* **2014**, *54* (4), 351-360.

97. Ruanpanun, P.; Dame, Z. T.; Laatsch, H.; Lumyong, S., 3-Methoxy-2-methyl-carbazole-1,4-quinone, carbazomycins D and F from *Streptomyces* sp. CMU-JT005. *FEMS Microbiology Letters* **2011**, *322* (1), 77-81.

98. See Supporting Information for synthetic details.

99. Under the UV radiation, the use of shorter retention times, or more energetic wavelengths (254 nm) did not promote cyclization.

100. a) Moquin, C.; Guyot, M., Grossularine, a novel indole derivative from the marine tunicate, *dendrodoa grossularia*. *Tetrahedron Letters* **1984**, *25* (44), 5047-5048; b) Moquin-Pathey, C.; Guyot, M., Grossularine-1 and grossularine-2, cytotoxic  $\alpha$ -carboline derivatives from the tunicate: *Dendrodoa grossularia*. *Tetrahedron* **1989**, *45* (11), 3445-3450; c) Kim, J.-S.; Shinya, K.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H., Structure of mescengricin, a novel neuronal cell protecting substance produced by *Streptomyces griseoflavus*. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38* (19), 3431-3434; d) Oda, T.; Lee, J.-S.; Sato, Y.; Kabe, Y.; Sakamoto, S.; Handa, H.; Mangindaan, R. E. P.; Namikoshi, M., Inhibitory Effect of N,N-Didesmethylgrossularine-1 on Inflammatory Cytokine Production in Lipopolysaccharide-Stimulated RAW 264.7 Cells. *Marine Drugs* **2009**, *7* (4), 589-599.

101. Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V., Fluorine in medicinal chemistry. *Chemical Society Reviews* **2008**, *37* (2), 320-330.
102. a) Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Peñeñory, A. B., Nucleophilic Substitution Reactions by Electron Transfer. *Chemical Reviews* **2003**, *103* (1), 71-168; b) Dichiarante, V.; Fagnoni, M., Aryl Cation Chemistry as an Emerging Versatile Tool for Metal-Free Arylations. *Synlett* **2008**, *2008* (06), 787-800; c) Mizuno, K., Chapter 4 Photochemistry of aromatic compounds. In *Photochemistry: Volume 42*, The Royal Society of Chemistry: 2015; Vol. 42, pp 89-141.
103. a) Dzvonik, M.; Yang, S.; Bersohn, R., Photodissociation of molecular beams of aryl halides. *The Journal of Chemical Physics* **1974**, *61* (11), 4408-4421; b) Freeman, P. K.; Jang, J. S.; Ramnath, N., The photochemistry of polyhaloarenes. 10. The photochemistry of 4-bromobiphenyl. *The Journal of Organic Chemistry* **1991**, *56* (21), 6072-6079; c) Wagner, P. J.; Sedon, J. H.; Gudmundsdottir, A., Photoinduced Radical Cleavage of Bromophenyl Ketones. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118* (4), 746-754.
104. Barnard, C. F. J., Palladium-Catalyzed Carbonylation—A Reaction Come of Age. *Organometallics* **2008**, *27* (21), 5402-5422.
105. Iodo-substituants favour intersystem crossing: J. A. Barltrop, J. D. Coyle, Excited States In Organic Chemistry, 1975, Ed.; John Wiley & Sons, Great Britain; pp 64-131.
106. a) Beretta, E.; Cinquini, M.; Colonna, S.; Fornasier, R., A Mild Synthesis of Optically Active Thiols. *Synthesis* **1974**, *1974* (06), 425-426; b) Bunce, N. J.; Bergsma, J. P.; Bergsma, M. D.; De Graaf, W.; Kumar, Y.; Ravanal, L., Structure and mechanism in the photoreduction of aryl chlorides in alkane solvents. *The Journal of Organic Chemistry* **1980**, *45* (18), 3708-3713; c) Fagnoni, M.; Albini, A., Arylation Reactions: The Photo-SN1 Path via Phenyl Cation as an Alternative to Metal Catalysis. *Accounts of Chemical Research* **2005**, *38* (9), 713-721.
107. Binstead, R. A.; Moyer, B. A.; Samuels, G. J.; Meyer, T. J., Proton-coupled electron transfer between  $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{py})\text{OH}_2]^{2+}$  and  $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{py})\text{O}]^{2+}$ . A solvent isotope effect ( $\text{kH}_2\text{O}/\text{kD}_2\text{O}$ ) of 16.1. *Journal of the American Chemical Society* **1981**, *103* (10), 2897-2899.
108. Costentin, C.; Evans, D. H.; Robert, M.; Savéant, J.-M.; Singh, P. S., Electrochemical Approach to Concerted Proton and Electron Transfers. Reduction of the Water–Superoxide Ion Complex. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127* (36), 12490-12491.
109. Warren, J. J.; Tronic, T. A.; Mayer, J. M., Thermochemistry of Proton-Coupled Electron Transfer Reagents and its Implications. *Chemical Reviews* **2010**, *110* (12), 6961-7001.

110. a) Sjödin, M.; Styring, S.; Åkermark, B.; Sun, L.; Hammarström, L., Proton-Coupled Electron Transfer from Tyrosine in a Tyrosine–Ruthenium–tris-Bipyridine Complex: Comparison with TyrosineZ Oxidation in Photosystem II. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122* (16), 3932-3936; b) Huynh, M. H. V.; Meyer, T. J., Proton-Coupled Electron Transfer. *Chemical Reviews* **2007**, *107* (11), 5004-5064.
111. Miller, D. C.; Tarantino, K. T.; Knowles, R. R., Proton-Coupled Electron Transfer in Organic Synthesis: Fundamentals, Applications, and Opportunities. *Top Curr Chem (Cham)* **2016**, *374* (3), 30.
112. a) Stubbe, J.; Nocera, D. G.; Yee, C. S.; Chang, M. C. Y., Radical Initiation in the Class I Ribonucleotide Reductase: Long-Range Proton-Coupled Electron Transfer? *Chemical Reviews* **2003**, *103* (6), 2167-2202; b) Minnihan, E. C.; Nocera, D. G.; Stubbe, J., Reversible, Long-Range Radical Transfer in E. coli Class Ia Ribonucleotide Reductase. *Accounts of Chemical Research* **2013**, *46* (11), 2524-2535.
113. Kaila, V. R. I.; Verkhovsky, M. I.; Wikström, M., Proton-Coupled Electron Transfer in Cytochrome Oxidase. *Chemical Reviews* **2010**, *110* (12), 7062-7081.
114. a) Lehnert, N.; Solomon, E. I., Density-functional investigation on the mechanism of H-atom abstraction by lipoxygenase. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry* **2003**, *8* (3), 294-305; b) Sancar, A., Structure and Function of DNA Photolyase and Cryptochrome Blue-Light Photoreceptors. *Chemical Reviews* **2003**, *103* (6), 2203-2238; c) Hatcher, E.; Soudackov, A. V.; Hammes-Schiffer, S., Proton-Coupled Electron Transfer in Soybean Lipoxygenase. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126* (18), 5763-5775; d) Wang, Y.; Chen, H.; Makino, M.; Shiro, Y.; Nagano, S.; Asamizu, S.; Onaka, H.; Shaik, S., Theoretical and Experimental Studies of the Conversion of Chromopyrrolic Acid to an Antitumor Derivative by Cytochrome P450 StaP: The Catalytic Role of Water Molecules. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131* (19), 6748-6762.
115. a) Symes, M. D.; Surendranath, Y.; Lutterman, D. A.; Nocera, D. G., Bidirectional and Unidirectional PCET in a Molecular Model of a Cobalt-Based Oxygen-Evolving Catalyst. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133* (14), 5174-5177; b) Costentin, C.; Drouet, S.; Robert, M.; Savéant, J.-M., A Local Proton Source Enhances CO<sub>2</sub> Electroreduction to CO by a Molecular Fe Catalyst. *Science* **2012**, *338* (6103), 90-94.



116. a) Hammes-Schiffer, S.; Iordanova, N., Theoretical studies of proton-coupled electron transfer reactions. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics* **2004**, *1655*, 29-36; b) Hammes-Schiffer, S.; Stuchebrukhov, A. A., Theory of Coupled Electron and Proton Transfer Reactions. *Chemical Reviews* **2010**, *110* (12), 6939-6960; c) Hammes-Schiffer, S., Proton-coupled electron transfer: classification scheme and guide to theoretical methods. *Energy & Environmental Science* **2012**, *5* (7), 7696-7703.
117. Green, M. T.; Dawson, J. H.; Gray, H. B., Oxoiron(IV) in Chloroperoxidase Compound II Is Basic: Implications for P450 Chemistry. *Science* **2004**, *304* (5677), 1653-1656.
118. a) Li, C.; Danovich, D.; Shaik, S., Blended hydrogen atom abstraction and proton-coupled electron transfer mechanisms of closed-shell molecules. *Chemical Science* **2012**, *3* (6), 1903-1918; b) Iwasaki, K.; Wan, K. K.; Oppedisano, A.; Crossley, S. W. M.; Shenvi, R. A., Simple, Chemoselective Hydrogenation with Thermodynamic Stereocontrol. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136* (4), 1300-1303; c) King, S. M.; Ma, X.; Herzon, S. B., A Method for the Selective Hydrogenation of Alkenyl Halides to Alkyl Halides. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136* (19), 6884-6887; d) Lo, J. C.; Yabe, Y.; Baran, P. S., A Practical and Catalytic Reductive Olefin Coupling. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136* (4), 1304-1307.
119. Bordwell, F. G.; Cheng, J. P.; Harrelson, J. A., Homolytic bond dissociation energies in solution from equilibrium acidity and electrochemical data. *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110* (4), 1229-1231.
120. Nicholas, A. M. d. P.; Arnold, D. R., Thermochemical parameters for organic radicals and radical ions. Part 1. The estimation of the pKa of radical cations based on thermochemical calculations. *Canadian Journal of Chemistry* **1982**, *60* (17), 2165-2179.
121. a) Tarantino, K. T.; Liu, P.; Knowles, R. R., Catalytic ketyl-olefin cyclizations enabled by proton-coupled electron transfer. *J Am Chem Soc* **2013**, *135* (27), 10022-5; b) Choi, G. J.; Knowles, R. R., Catalytic Alkene Carboaminations Enabled by Oxidative Proton-Coupled Electron Transfer. *Journal of the American Chemical Society* **2015**, *137* (29), 9226-9229.
122. Weinberg, D. R.; Gagliardi, C. J.; Hull, J. F.; Murphy, C. F.; Kent, C. A.; Westlake, B. C.; Paul, A.; Ess, D. H.; McCafferty, D. G.; Meyer, T. J., Proton-coupled electron transfer. *Chemical Reviews* **2012**, *112* (7), 4016-93.

123. Salamone, M.; Bietti, M., Tuning Reactivity and Selectivity in Hydrogen Atom Transfer from Aliphatic C–H Bonds to Alkoxy Radicals: Role of Structural and Medium Effects. *Accounts of Chemical Research* **2015**, *48* (11), 2895-2903.
124. Gentry, E. C.; Knowles, R. R., Synthetic Applications of Proton-Coupled Electron Transfer. *Accounts of Chemical Research* **2016**, *49* (8), 1546-56.
125. Rono, L. J.; Yayla, H. G.; Wang, D. Y.; Armstrong, M. F.; Knowles, R. R., Enantioselective Photoredox Catalysis Enabled by Proton-Coupled Electron Transfer: Development of an Asymmetric Aza-Pinacol Cyclization. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135* (47), 17735-17738.
126. Nakajima, M.; Fava, E.; Loescher, S.; Jiang, Z.; Rueping, M., Photoredox-Catalyzed Reductive Coupling of Aldehydes, Ketones, and Imines with Visible Light. *Angew Chem Int Ed Engl* **2015**, *54* (30), 8828-32.
127. a) Humbel, S.; Côte, I.; Hoffmann, N.; Bouquant, J., Three-Electron Binding between Carbonyl-like Compounds and Ammonia Radical Cation. Comparison with the Hydrogen Bonded Complex. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121* (23), 5507-5512; b) Humbel, S.; Hoffmann, N.; Côte, I.; Bouquant, J., Substituent Effects on Two-Center Three-Electron Bonds and Hydrogen Bonds Involving Unsaturated Organic Functional Groups and an Ammonia Radical Cation-The Resonance Contribution. *Chemistry – A European Journal* **2000**, *6* (9), 1592-1600; c) Braïda, B.; Hazebroucq, S.; Hiberty, P. C., Methyl Substituent Effects in  $[\text{HnX} \cdots \text{XHn}]^+$  Three-Electron-Bonded Radical Cations ( $\text{X} = \text{F}, \text{O}, \text{N}, \text{Cl}, \text{S}, \text{P}$ ;  $n = 1-3$ ). An ab Initio Theoretical Study. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124* (10), 2371-2378; d) Maity, D. K., Sigma Bonded Radical Cation Complexes: A Theoretical Study. *The Journal of Physical Chemistry A* **2002**, *106* (23), 5716-5721; e) Li, Z.; Kutateladze, A. G., Anomalous C–C Bond Cleavage in Sulfur-Centered Cation Radicals Containing a Vicinal Hydroxy Group. *The Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68* (21), 8236-8239; f) Berry, J. F., Two-Center/Three-Electron Sigma Half-Bonds in Main Group and Transition Metal Chemistry. *Accounts of Chemical Research* **2016**, *49* (1), 27-34.
128. a) Choi, G. J.; Zhu, Q.; Miller, D. C.; Gu, C. J.; Knowles, R. R., Catalytic alkylation of remote C-H bonds enabled by proton-coupled electron transfer. *Nature* **2016**, *539* (7628), 268-271; b) Zhu, Q.; Graff, D. E.; Knowles, R. R., Intermolecular Anti-Markovnikov

Hydroamination of Unactivated Alkenes with Sulfonamides Enabled by Proton-Coupled Electron Transfer. *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140* (2), 741-747.

129. Morton, C. M.; Zhu, Q.; Ripberger, H.; Troian-Gautier, L.; Toa, Z. S. D.; Knowles, R. R.; Alexanian, E. J., C–H Alkylation via Multisite-Proton-Coupled Electron Transfer of an Aliphatic C–H Bond. *Journal of the American Chemical Society* **2019**, *141* (33), 13253-13260.

130. Minozzi, C.; Caron, A.; Grenier-Petel, J.-C.; Santandrea, J.; Collins, S. K., Heteroleptic Copper(I)-Based Complexes for Photocatalysis: Combinatorial Assembly, Discovery, and Optimization. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57* (19), 5477-5481.

131. a) Dierkes, P.; W. N. M. van Leeuwen, P., The bite angle makes the difference: a practical ligand parameter for diphosphine ligands. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **1999**, (10), 1519-1530; b) Benincori, T.; Piccolo, O.; Rizzo, S.; Sannicolò, F., 3,3'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-disubstituted-2,2'-biindoles: Easily Accessible, Electron-Rich, Chiral Diphosphine Ligands for Homogeneous Enantioselective Hydrogenation of Oxoesters. *The Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65* (24), 8340-8347.

132. Fernández-Hernández, J. M.; Ladouceur, S.; Shen, Y.; Iordache, A.; Wang, X.; Donato, L.; Gallagher-Duval, S.; de Anda Villa, M.; Slinker, J. D.; De Cola, L.; Zysman-Colman, E., Blue light emitting electrochemical cells incorporating triazole-based luminophores. *Journal of Materials Chemistry C* **2013**, *1* (44), 7440-7452.

133. Cuttell, D. G.; Kuang, S.-M.; Fanwick, P. E.; McMillin, D. R.; Walton, R. A., Simple Cu(I) Complexes with Unprecedented Excited-State Lifetimes. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124* (1), 6-7.

134. a) Okada, K.; Okamoto, K.; Morita, N.; Okubo, K.; Oda, M., Photosensitized decarboxylative Michael addition through N-(acyloxy)phthalimides via an electron-transfer mechanism. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113* (24), 9401-9402; b) Jamison, C. R.; Overman, L. E., Fragment Coupling with Tertiary Radicals Generated by Visible-Light Photocatalysis. *Accounts of Chemical Research* **2016**, *49* (8), 1578-1586.

135. a) Farney, E. P.; Yoon, T. P., Visible-Light Sensitization of Vinyl Azides by Transition-Metal Photocatalysis. *Angewandte Chemie* **2014**, *126* (3), 812-816; b) Farney, E. P.; Yoon, T. P., Visible-Light Sensitization of Vinyl Azides by Transition-Metal Photocatalysis. *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53* (3), 793-797.

136. Svith, H.; Jensen, H.; Almstedt, J.; Andersson, P.; Lundbäck, T.; Daasbjerg, K.; Jonsson, M., On the Nature of Solvent Effects on Redox Properties. *The Journal of Physical Chemistry A* **2004**, *108* (21), 4805-4811.
137. a) Ciamician, G., THE PHOTOCHEMISTRY OF THE FUTURE. *Science* **1912**, *36* (926), 385-394; b) Chen, J.-R.; Hu, X.-Q.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J., Exploration of Visible-Light Photocatalysis in Heterocycle Synthesis and Functionalization: Reaction Design and Beyond. *Accounts of Chemical Research* **2016**, *49* (9), 1911-1923; c) Hopkinson, M. N.; Tlahuext-Aca, A.; Glorius, F., Merging Visible Light Photoredox and Gold Catalysis. *Accounts of Chemical Research* **2016**, *49* (10), 2261-2272; d) Koike, T.; Akita, M., Fine Design of Photoredox Systems for Catalytic Fluoromethylation of Carbon–Carbon Multiple Bonds. *Accounts of Chemical Research* **2016**, *49* (9), 1937-1945; e) Margrey, K. A.; Nicewicz, D. A., A General Approach to Catalytic Alkene Anti-Markovnikov Hydrofunctionalization Reactions via Acridinium Photoredox Catalysis. *Accounts of Chemical Research* **2016**, *49* (9), 1997-2006; f) Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C., Photoredox Catalysis in Organic Chemistry. *The Journal of Organic Chemistry* **2016**, *81* (16), 6898-6926; g) König, B., Photocatalysis in Organic Synthesis – Past, Present, and Future. *European Journal of Organic Chemistry* **2017**, *2017* (15), 1979-1981; h) Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B., Visible-Light Photocatalysis: Does It Make a Difference in Organic Synthesis? *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57* (32), 10034-10072.
138. Hernandez-Perez, A. C.; Collins, S. K., Heteroleptic Cu-Based Sensitizers in Photoredox Catalysis. *Accounts of Chemical Research* **2016**, *49* (8), 1557-1565.
139. a) Baralle, A.; Fensterbank, L.; Goddard, J.-P.; Ollivier, C., Aryl Radical Formation by Copper(I) Photocatalyzed Reduction of Diaryliodonium Salts: NMR Evidence for a CuII/CuI Mechanism. *Chemistry – A European Journal* **2013**, *19* (33), 10809-10813; b) Fumagalli, G.; Rabet, P. T. G.; Boyd, S.; Greaney, M. F., Three-Component Azidation of Styrene-Type Double Bonds: Light-Switchable Behavior of a Copper Photoredox Catalyst. *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, *54* (39), 11481-11484; c) Wang, B.; Shelar, D. P.; Han, X.-Z.; Li, T.-T.; Guan, X.; Lu, W.; Liu, K.; Chen, Y.; Fu, W.-F.; Che, C.-M., Long-Lived Excited States of Zwitterionic Copper(I) Complexes for Photoinduced Cross-Dehydrogenative Coupling Reactions. *Chemistry – A European Journal* **2015**, *21* (3), 1184-1190; d) Kainz, Q. M.; Matier, C. D.; Bartoszewicz, A.; Zultanski, S. L.; Peters, J. C.; Fu, G. C., Asymmetric copper-catalyzed

C-N cross-couplings induced by visible light. *Science* **2016**, *351* (6274), 681-684; e) Michelet, B.; Deldaele, C.; Kajouj, S.; Moucheron, C.; Evano, G., A General Copper Catalyst for Photoredox Transformations of Organic Halides. *Organic Letters* **2017**, *19* (13), 3576-3579; f) Watson, M. B.; Rath, N. P.; Mirica, L. M., Oxidative C–C Bond Formation Reactivity of Organometallic Ni(II), Ni(III), and Ni(IV) Complexes. *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139* (1), 35-38; g) Hossain, A.; Vidyasagar, A.; Eichinger, C.; Lankes, C.; Phan, J.; Rehbein, J.; Reiser, O., Visible-Light-Accelerated Copper(II)-Catalyzed Regio- and Chemoselective Oxo-Azidation of Vinyl Arenes. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57* (27), 8288-8292; h) Li, Y.; Zhou, K.; Wen, Z.; Cao, S.; Shen, X.; Lei, M.; Gong, L., Copper(II)-Catalyzed Asymmetric Photoredox Reactions: Enantioselective Alkylation of Imines Driven by Visible Light. *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140* (46), 15850-15858; i) Rawner, T.; Lutsker, E.; Kaiser, C. A.; Reiser, O., The Different Faces of Photoredox Catalysts: Visible-Light-Mediated Atom Transfer Radical Addition (ATRA) Reactions of Perfluoroalkyl Iodides with Styrenes and Phenylacetylenes. *ACS Catalysis* **2018**, *8* (5), 3950-3956; j) Wang, C.; Guo, M.; Qi, R.; Shang, Q.; Liu, Q.; Wang, S.; Zhao, L.; Wang, R.; Xu, Z., Visible-Light-Driven, Copper-Catalyzed Decarboxylative C(sp<sup>3</sup>)-H Alkylation of Glycine and Peptides. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57* (48), 15841-15846; k) Guo, Q.; Wang, M.; Peng, Q.; Huo, Y.; Liu, Q.; Wang, R.; Xu, Z., Dual-Functional Chiral Cu-Catalyst-Induced Photoredox Asymmetric Cyanofluoroalkylation of Alkenes. *ACS Catalysis* **2019**, *9* (5), 4470-4476; l) Nitelet, A.; Thevenet, D.; Schiavi, B.; Hardouin, C.; Fournier, J.; Tamion, R.; Pannecoucke, X.; Jubault, P.; Poisson, T., Copper-Photocatalyzed Borylation of Organic Halides under Batch and Continuous-Flow Conditions. *Chemistry – A European Journal* **2019**, *25* (13), 3262-3266.

140. a) Reece, S. Y.; Nocera, D. G., Proton-Coupled Electron Transfer in Biology: Results from Synergistic Studies in Natural and Model Systems. *Annual Review of Biochemistry* **2009**, *78* (1), 673-699; b) Weinberg, D. R.; Gagliardi, C. J.; Hull, J. F.; Murphy, C. F.; Kent, C. A.; Westlake, B. C.; Paul, A.; Ess, D. H.; McCafferty, D. G.; Meyer, T. J., Proton-Coupled Electron Transfer. *Chemical Reviews* **2012**, *112* (7), 4016-4093; c) Musacchio, A. J.; Lainhart, B. C.; Zhang, X.; Naguib, S. G.; Sherwood, T. C.; Knowles, R. R., Catalytic intermolecular hydroaminations of unactivated olefins with secondary alkyl amines. *Science* **2017**, *355* (6326), 727-730.

141. a) Davis, T. A.; Wilt, J. C.; Johnston, J. N., Bifunctional Asymmetric Catalysis: Amplification of Brønsted Basicity Can Orthogonally Increase the Reactivity of a Chiral Brønsted Acid. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132* (9), 2880-2882; b) Schwieter, K. E.; Johnston, J. N., Enantioselective Addition of Bromonitromethane to Aliphatic N-Boc Aldimines Using a Homogeneous Bifunctional Chiral Organocatalyst. *ACS Catalysis* **2015**, *5* (11), 6559-6562; c) Hale, L. V. A.; Szymczak, N. K., Hydrogen Transfer Catalysis beyond the Primary Coordination Sphere. *ACS Catalysis* **2018**, *8* (7), 6446-6461; d) Xiong, B.; Chen, L.; Shi, J., Anion-Containing Noble-Metal-Free Bifunctional Electrocatalysts for Overall Water Splitting. *ACS Catalysis* **2018**, *8* (4), 3688-3707.
142. a) Suzuki, K. T., M. Pinacol Coupling Reaction in (Knochel, P.; Molander, G. A, Eds.) *Comprehensive Organic Synthesis* 2nd Ed. 2014, *3*, 580-620. ; b) Ciamician, G. S., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, (33), 2911-2913; c) Seebach, D.; Daum, H., Asymmetric induction of photopinacolization in a chiral amino ether. *Journal of the American Chemical Society* **1971**, *93* (11), 2795-2796; d) Chatterjee, A.; Joshi, N. N., Evolution of the stereoselective pinacol coupling reaction. *Tetrahedron* **2006**, *62* (52), 12137-12158.
143. a) Foy, N. J.; Forbes, K. C.; Crooke, A. M.; Gruber, M. D.; Cannon, J. S., Dual Lewis Acid/Photoredox-Catalyzed Addition of Ketyl Radicals to Vinylogous Carbonates in the Synthesis of 2,6-Dioxabicyclo[3.3.0]octan-3-ones. *Organic Letters* **2018**, *20* (18), 5727-5731; b) Gualandi, A.; Rodeghiero, G.; Della Rocca, E.; Bertoni, F.; Marchini, M.; Perciaccante, R.; Jansen, T. P.; Ceroni, P.; Cozzi, P. G., Application of coumarin dyes for organic photoredox catalysis. *Chemical Communications* **2018**, *54* (72), 10044-10047; c) Rong, J.; Seeberger, P. H.; Gilmore, K., Chemoselective Photoredox Synthesis of Unprotected Primary Amines Using Ammonia. *Organic Letters* **2018**, *20* (13), 4081-4085; d) Rossolini, T.; Leitch, J. A.; Grainger, R.; Dixon, D. J., Photocatalytic Three-Component Umpolung Synthesis of 1,3-Diamines. *Organic Letters* **2018**, *20* (21), 6794-6798; e) Cao, K.; Tan, S. M.; Lee, R.; Yang, S.; Jia, H.; Zhao, X.; Qiao, B.; Jiang, Z., Catalytic Enantioselective Addition of Prochiral Radicals to Vinylpyridines. *Journal of the American Chemical Society* **2019**, *141* (13), 5437-5443; f) Qiu, G.; Knowles, R. R., Rate-Driving Force Relationships in the Multisite Proton-Coupled Electron Transfer Activation of Ketones. *Journal of the American Chemical Society* **2019**, *141* (6), 2721-2730; g) Wang, R.; Ma, M.; Gong, X.; Fan, X.; Walsh, P. J., Reductive Cross-Coupling of

Aldehydes and Imines Mediated by Visible Light Photoredox Catalysis. *Organic Letters* **2019**, *21* (1), 27-31.

144. a) Chen, L.-A.; Xu, W.; Huang, B.; Ma, J.; Wang, L.; Xi, J.; Harms, K.; Gong, L.; Meggers, E., Asymmetric Catalysis with an Inert Chiral-at-Metal Iridium Complex. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135* (29), 10598-10601; b) Xu, W.; Arieno, M.; Löw, H.; Huang, K.; Xie, X.; Cruchter, T.; Ma, Q.; Xi, J.; Huang, B.; Wiest, O.; Gong, L.; Meggers, E., Metal-Templated Design: Enantioselective Hydrogen-Bond-Driven Catalysis Requiring Only Parts-per-Million Catalyst Loading. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138* (28), 8774-8780; c) Skubi, K. L.; Kidd, J. B.; Jung, H.; Guzei, I. A.; Baik, M.-H.; Yoon, T. P., Enantioselective Excited-State Photoreactions Controlled by a Chiral Hydrogen-Bonding Iridium Sensitizer. *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139* (47), 17186-17192.

145. Christ, P.; Lindsay, A. G.; Vormittag, S. S.; Neudörfl, J.-M.; Berkessel, A.; O'Donoghue, A. C., pKa Values of Chiral Brønsted Acid Catalysts: Phosphoric Acids/Amides, Sulfonyl/Sulfonyl Imides, and Perfluorinated TADDOLs (TEFDDOLs). *Chemistry – A European Journal* **2011**, *17* (31), 8524-8528.

146. Alam, J. A., O.; Alam, P.; Naim, M. J. , A Review on Pyrazole Chemical Entity and Biological Activity. *International Journal of Pharma Sciences and Research* **2015**, (6).

147. Bordwell, F. G.; Fried, H. E.; Hughes, D. L.; Lynch, T. Y.; Satish, A. V.; Whang, Y. E., Acidities of carboxamides, hydroxamic acids, carbohydrazides, benzenesulfonamides, and benzenesulfonohydrazides in DMSO solution. *The Journal of Organic Chemistry* **1990**, *55* (10), 3330-3336.

148. Arguello, J.; Núñez-Vergara, L. J.; Sturm, J. C.; Squella, J. A., Voltammetric oxidation of Hantzsch 1,4-dihydropyridines in protic media: substituent effect on positions 3,4,5 of the heterocyclic ring. *Electrochimica Acta* **2004**, *49* (27), 4849-4856.

149. The pyrazole N-H signal is observed further downfield in the <sup>1</sup>H NMR spectra for both catalyst 4 (δ = 11.2 ppm, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) and catalyst 5 (δ = 12.1 ppm, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO).

150. For additional detail, see Supporting Information.

151. Nicholls, T. P.; Bissember, A. C., Developments in visible-light-mediated copper photocatalysis. *Tetrahedron Letters* **2019**, *60* (32), 150883.

152. Shriver, D. F. D., M. A., *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*. 1986.

## **Information supplémentaire**



## Annexe 1 : Supporting information of Chapter 3 : Synthesis of a Carprofen Analog Using a Continuous Flow UV-Reactor

### GENERAL:

All reactions that were carried out under anhydrous conditions were performed under an inert argon or nitrogen atmosphere in glassware that had previously been dried overnight at 120°C or had been flame dried and cooled under a stream of argon or nitrogen.<sup>1</sup> All chemical products were obtained from Sigma-Aldrich Chemical Company or Strem Chemicals and were reagent quality. Technical solvents were obtained from VWR International Co. Anhydrous solvents (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, THF, DMF, Toluene, and n-hexane) were dried and deoxygenated using a GlassContour system (Irvine, CA). Compound **8** was prepared using reported protocols.<sup>2</sup> Isolated yields reflect the mass obtained following flash column silica gel chromatography. Organic compounds were purified using the method reported by W. C. Still<sup>3</sup> and using silica gel obtained from Silicycle Chemical division (40-63 nm; 230-240 mesh). Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on glass-backed silica gel 60 coated with a fluorescence indicator (Silicycle Chemical division, 0.25 mm, F<sub>254</sub>). Visualization of TLC plate was performed by UV (254 nm), KMnO<sub>4</sub> or *p*-anisaldehyde stains. All mixed solvent eluents are reported as v/v solutions. Concentration refers to removal of volatiles at low pressure on a rotary evaporator. All reported compounds were homogeneous by thin layer chromatography (TLC) and by <sup>1</sup>H NMR. NMR spectra were taken in deuterated CDCl<sub>3</sub> using Bruker AV-300 and AV-400 instruments unless otherwise noted. Signals due to the solvent served as the internal standard (CHCl<sub>3</sub>: δ 7.27 for <sup>1</sup>H, δ 77.0 for <sup>13</sup>C). The <sup>1</sup>H NMR chemical shifts and coupling constants were determined assuming first-order behavior. Multiplicity is indicated by one or more of the following: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), br (broad); the list of couplings constants (*J*) corresponds to the order of the multiplicity assignment. The <sup>1</sup>H NMR assignments were made based on chemical shift and multiplicity. The <sup>13</sup>C NMR assignments were made on the basis of chemical shift and multiplicity. High resolution mass spectrometry (HRMS) was done by the Centre régional de spectrométrie de masse at the Département de Chimie, Université de Montréal from an Agilent LC-MSD TOF system using ESI mode of ionization unless otherwise noted. All photochemical experiments were carried out using a Luzchem LZC-5 photoreactor containing 8 Luzchem U.V.A (350 nm), or U.V.C (254 nm) lamps. The flow reactions were conducted using a VapourTech R4 reactor and a R2+ pumping module. The reactors are made from FEP tubing (fluorinated ethylene polymer tubing purchased from IDEX Health & Science, #1673) of natural colour with an outside diameter (OD) of 2 mm and inside diameter (ID) of 1 mm. 3 10 mL reactors were rigged in series and placed inside the Luzchem reactor and connected to the flow apparatus through a gas exhaust vent at the back of the reactor.

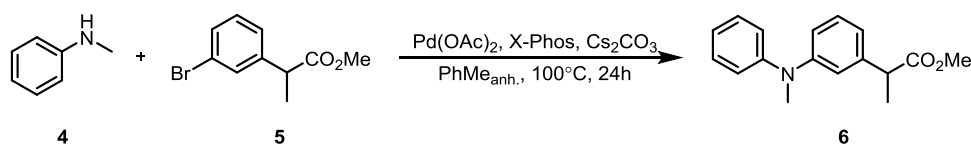
---

<sup>1</sup> Shriver, D. F.; Drezdon, M. A. in *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*; Wiley-VCH: New York, 1986.

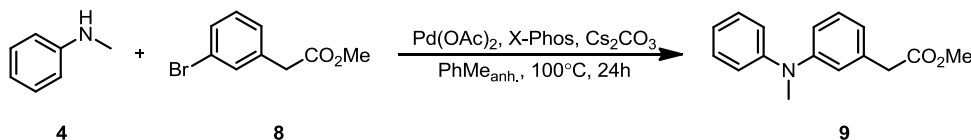
<sup>2</sup> Pietruszka, J.; Schoelzel, M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 751.

<sup>3</sup> Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.

## SYNTHESIS OF PHOTOCYCLIZATION PRECURSORS.

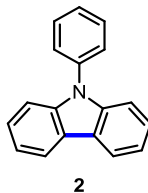


**Methyl 2-(3-(methyl(phenyl)amino)phenyl)propanoate (6):** An oven-dried open sealed tube vessel was charged with *N*-methylaniline (0.04 mL, 0.38 mmol, 1.0 equiv.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (180 mg, 0.55 mmol, 1.45 equiv.), X-Phos (14 mg, 0.03 mmol, 8 mol %),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (3.4 mg, 0.02 mmol, 4 mol %), anhydrous toluene (1.90 mL, 0.20 M) and **5** (0.112 g, 0.38 mmol, 1.25 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The vessel was sealed under nitrogen and the reaction mixture was stirred in an oil bath at  $100^\circ\text{C}$  for 24 h. Upon cooling, the vessel was opened and the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), filtered on Celite® and then dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (100% Hexanes to 10%  $\text{Et}_2\text{O}$ /Hexanes) to afford the desired product **6** as a colorless oil (90 mg, 88 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.33-7.29 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.25-7.21 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.08-7.06 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.93-6.89 (m, 2H), 3.71-3.66 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 1.52-1.50 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 174.88, 149.11, 148.75, 141.56, 129.27, 129.15, 121.59, 120.87, 119.83, 118.90, 118.56, 51.92, 40.17, 18.54; HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_1\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 270.1489; found: 270.1484.

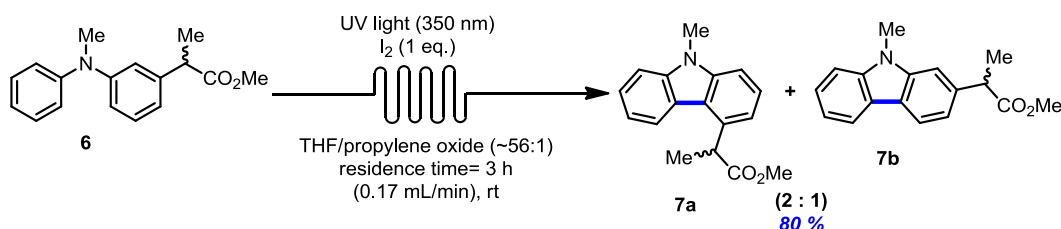


**Methyl 2-(3-(methyl(phenyl)amino)phenyl)propanoate (9):** An open oven-dried sealed tube vessel was charged with *N*-methylaniline (0.056 mL, 0.52 mmol, 1.0 equiv.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (246 mg, 0.55 mmol, 1.45 equiv.), X-Phos (20 mg, 0.041 mmol, 8 mol %),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (6 mg, 0.026 mmol, 4 mol %), anhydrous toluene (2.6 mL, 0.20 M) and **8** (75 mg, 0.64 mmol, 1.25 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The vessel was sealed under nitrogen and the reaction mixture was stirred in an oil bath at  $100^\circ\text{C}$  for 24 h. Upon cooling, the vessel was opened and the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), filtered on Celite® and then dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (100% Hexanes to 10%  $\text{Et}_2\text{O}$ /Hexanes) to afford the desired product **9** as a yellow oil (138 mg, 83 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.33-7.29 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.25-7.21 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.08-7.06 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.93-6.89 (m, 2H), 3.71-3.66 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.43 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 174.88, 149.11, 148.75, 141.56, 129.27, 129.15, 121.59, 120.87, 119.83, 118.90, 118.56, 51.92, 45.43, 40.17, 18.54; HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_1\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 256.1332; found: 256.1341.

## SYNTHESIS OF CARBAZOLES

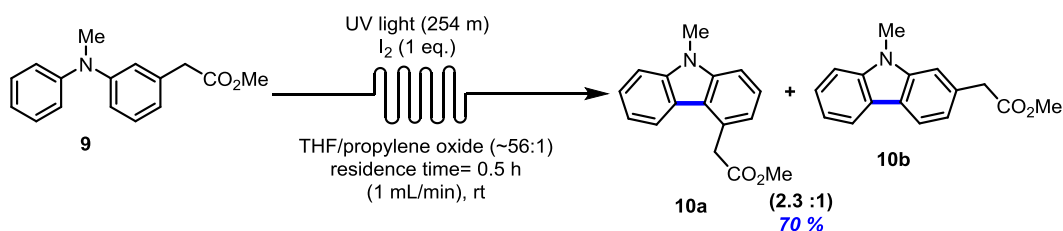


**General Procedure for UV Light Mediated Synthesis of Carbazoles Under Continuous-Flow:** In a clean dry conic flask containing anhydrous THF (0.005 M 35 mL) the diaryl amine **1** (44 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq.) was added followed by I<sub>2</sub> (43 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq.) and propylene oxide (0.59 mL, 8.15 mmol, 50 eq). The flask is then covered with foil and set up on the VapourTech R4 reactor with a R2+ pumping module. Three 10 mL reactors were connected in series and placed inside a Luzchem LZC-5 and the flow tubing was inserted into the photoreactor through an exhaust port located on the backside of the photochamber. The door to the photochamber is closed and the reaction mixture is flowed through the reactors (0.17 mL/min for a residence time of 3h) while being irradiated by 8 side lamps (4 on each side, wavelength determined by the lamp). A thermometer placed inside the photochamber indicated mild heating of the tubing was possible (temperatures were normally around 29 °C after 3 hours). Following elution through the flow reactor the reaction mixture was collected and quenched with sodium thiosulfate (2 X 40 mL) and the aqueous phase is extracted with EtOAc (3 X 40mL). After combining the organic phases the solvent is evaporated and the products are purified via silica gel chromatography (2% EtOAc/hexane to 10% EtOAc/hexane) to afford the product **2** as a white solid (28.3 mg, 71 %). The NMR data obtained for carbazole **2** were in agreement with that found in the literature.<sup>4</sup> (Note: the photocyclization of iodo amine **3** used the same reaction conditions)



**Carprofen Analogs (7a and 7b):** Following the general procedure above, reaction of the diaryl amine **6** (38 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq.), irradiated at 350 nm afforded a crude product that was purified via silica gel chromatography (2% EtOAc/hexane to 10% EtOAc/hexane) to afford the mixture of products as a white solid (80 % 30.5 mg). The regioisomer **7a** could be further purified (2% EtOAc/hexane to 10% EtOAc/hexane). Data for **7a**: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.23-8.21 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.53-7.44 (m, 3H), 7.37-7.35 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.29-7.25 (dt, *J* = 14.8 Hz, 1H), 7.16-7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.83-4.79 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.75-1.74 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 175.14, 141.37, 141.11, 135.95, 125.81, 125.40, 122.51, 122.01, 120.35, 119.06, 117.19, 108.47, 107.30, 52.1, 42.61, 29.11, 17.79. HRMS (ESI) *m/z* calculated for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] 368.1332, found: 368.1339.

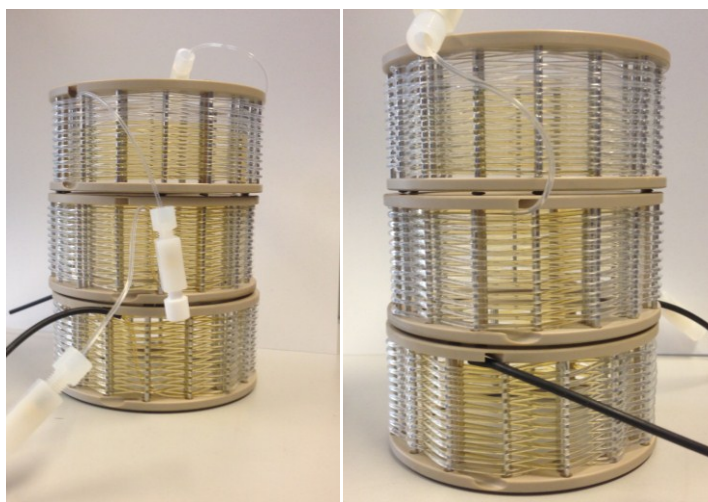
<sup>4</sup> Zhou, Y.; Verdake, J. G. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 616.

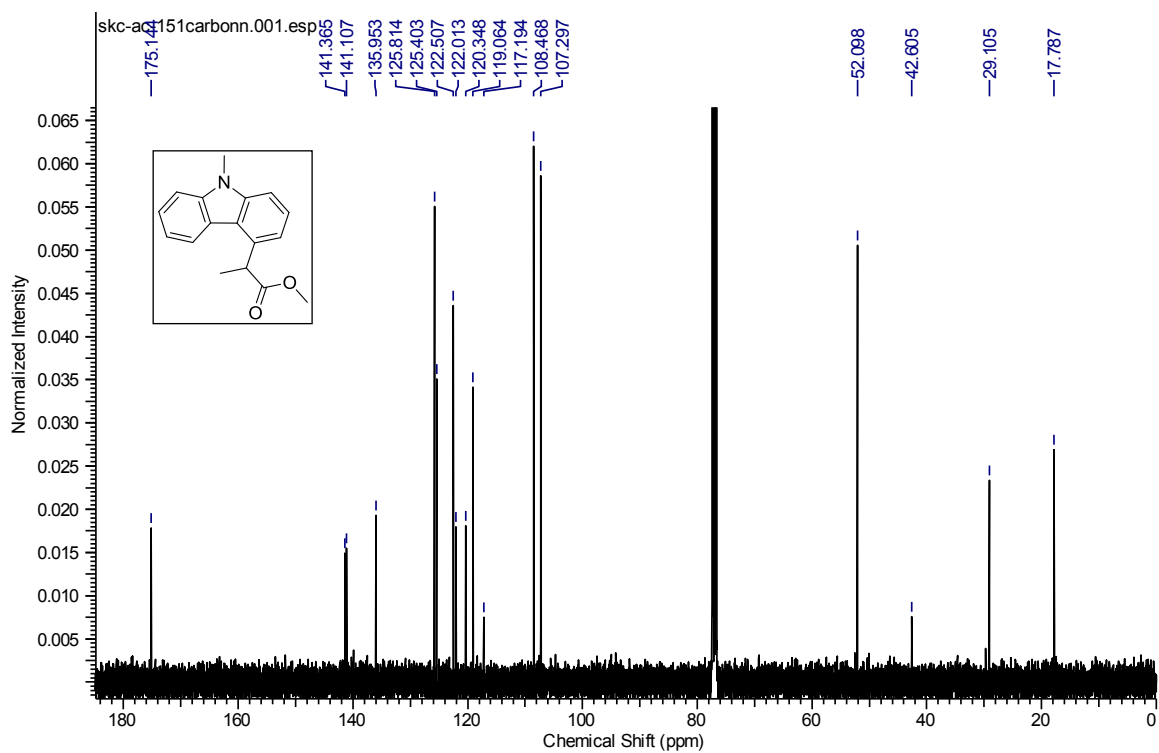
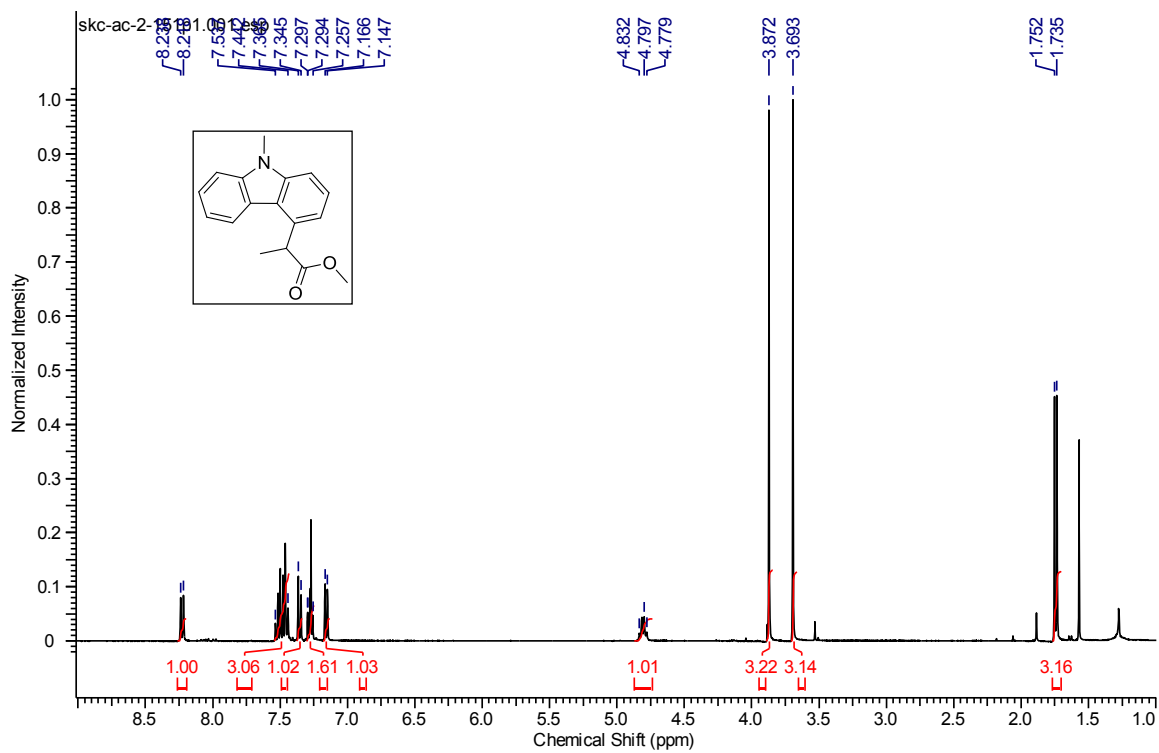


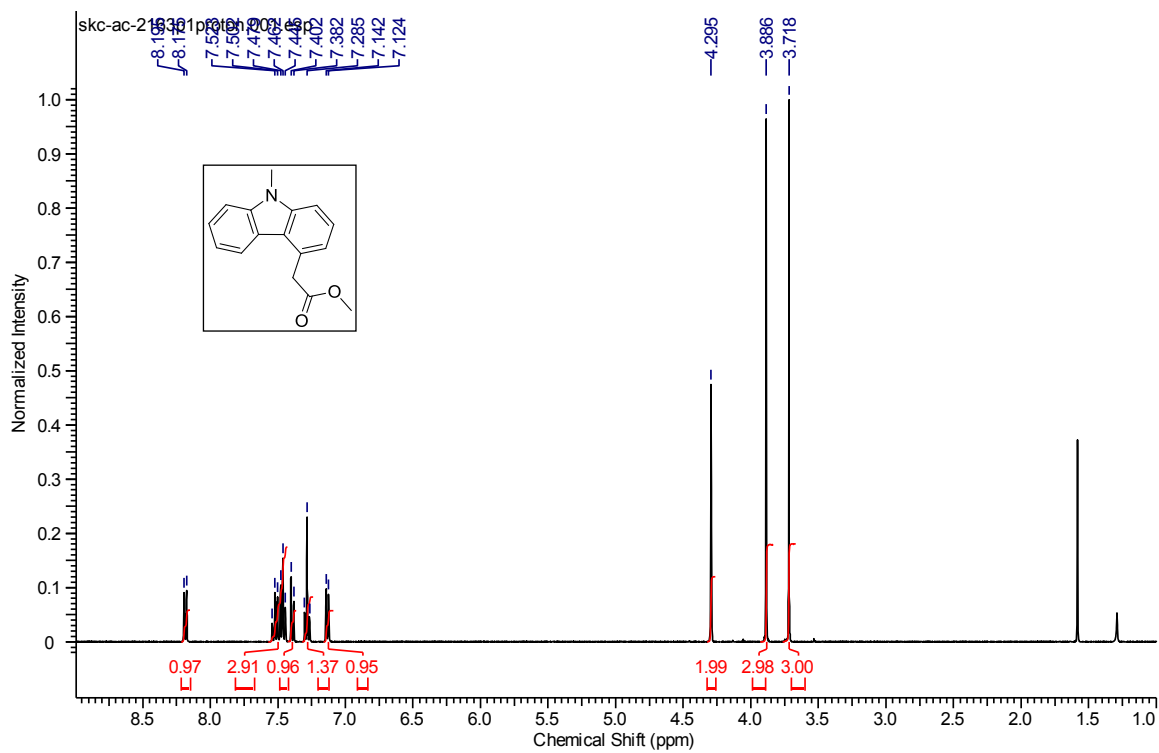
**Carprofen Analogs (10a and 10b):** Following the general procedure above, reaction of the diaryl amine **6** (28 mg, 0.11 mmol, 1 eq.), irradiated at 254 nm afforded a crude product that was purified via silica gel chromatography (2% EtOAc/hexane to 10% EtOAc/hexane) to afford the mixture of products as a white solid (70 % 19.3 mg). The regioisomer **10a** could be further purified (2% EtOAc/hexane to 10% EtOAc/hexane). Data for **10a**:  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.19-8.17 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.40-7.38 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.14-7.12 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.71 (s, 2H).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  171.82, 141.28, 128.87, 125.55, 125.44, 122.35, 122.25, 121.34, 121.19, 119.08, 108.38, 107.61, 52.13, 39.98, 29.09. HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $C_{16}H_{15}NO_2Na$  [ $M+Na^+$ ] 276.0995, found: 276.10054.

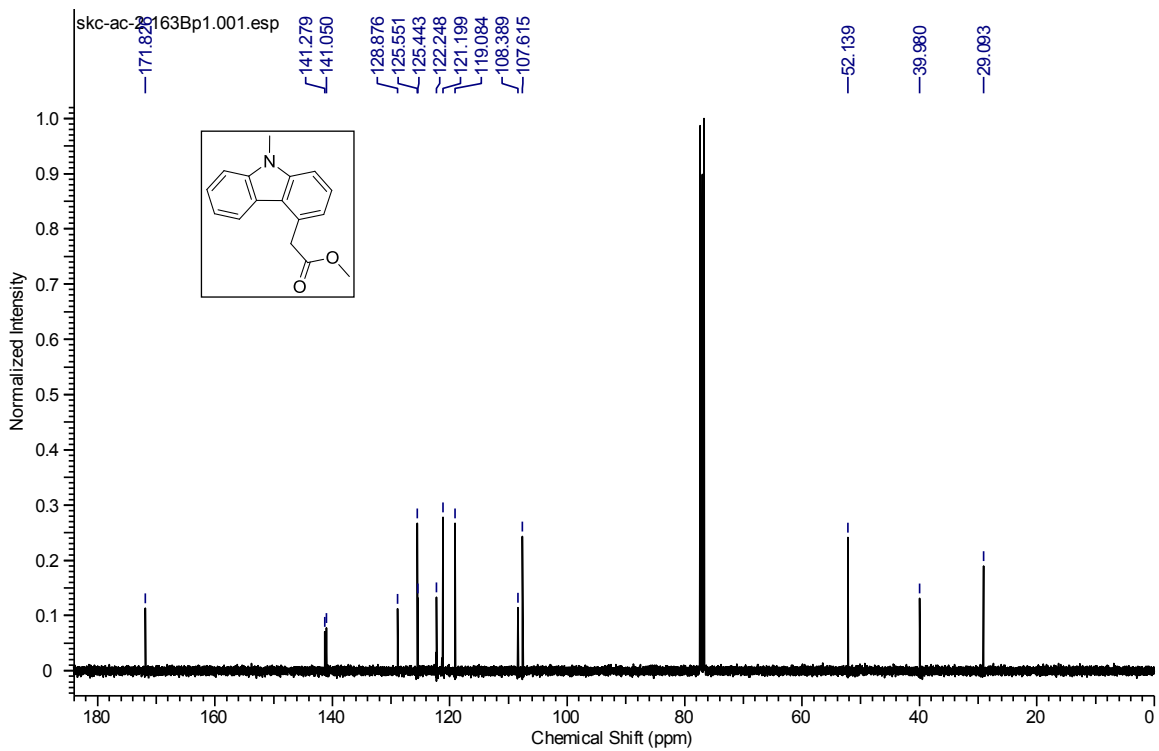
## LIGHT DISTRIBUTION IN TUBING.

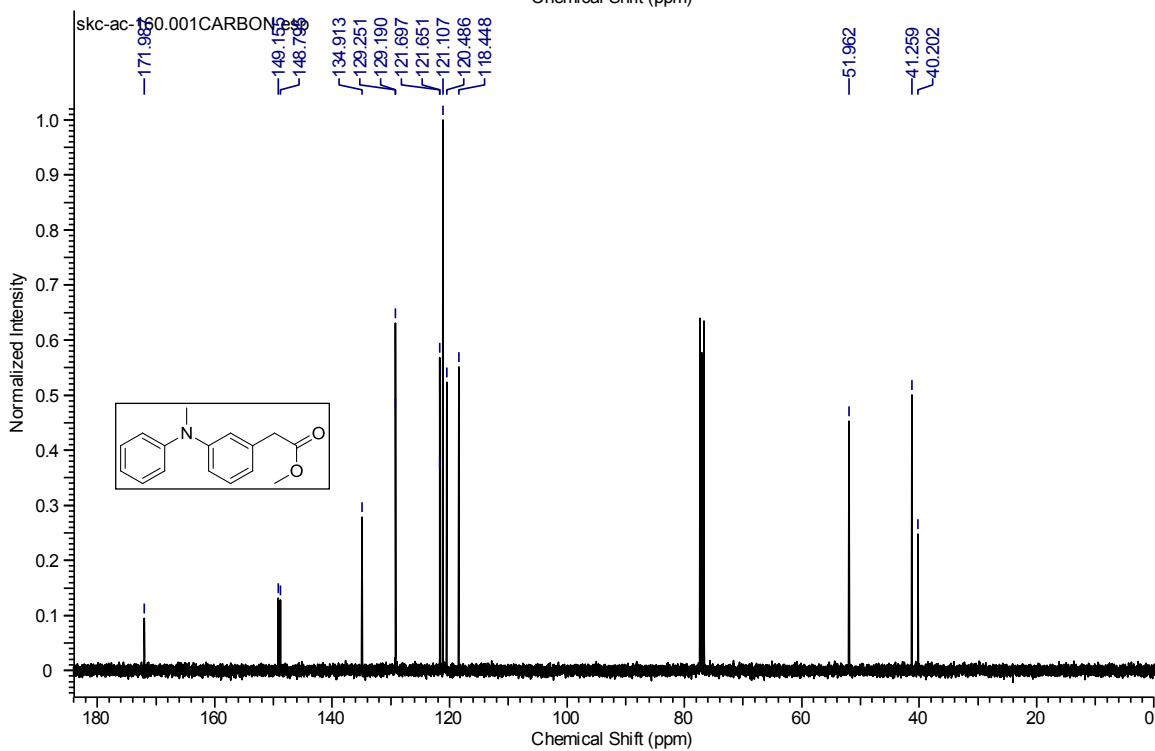
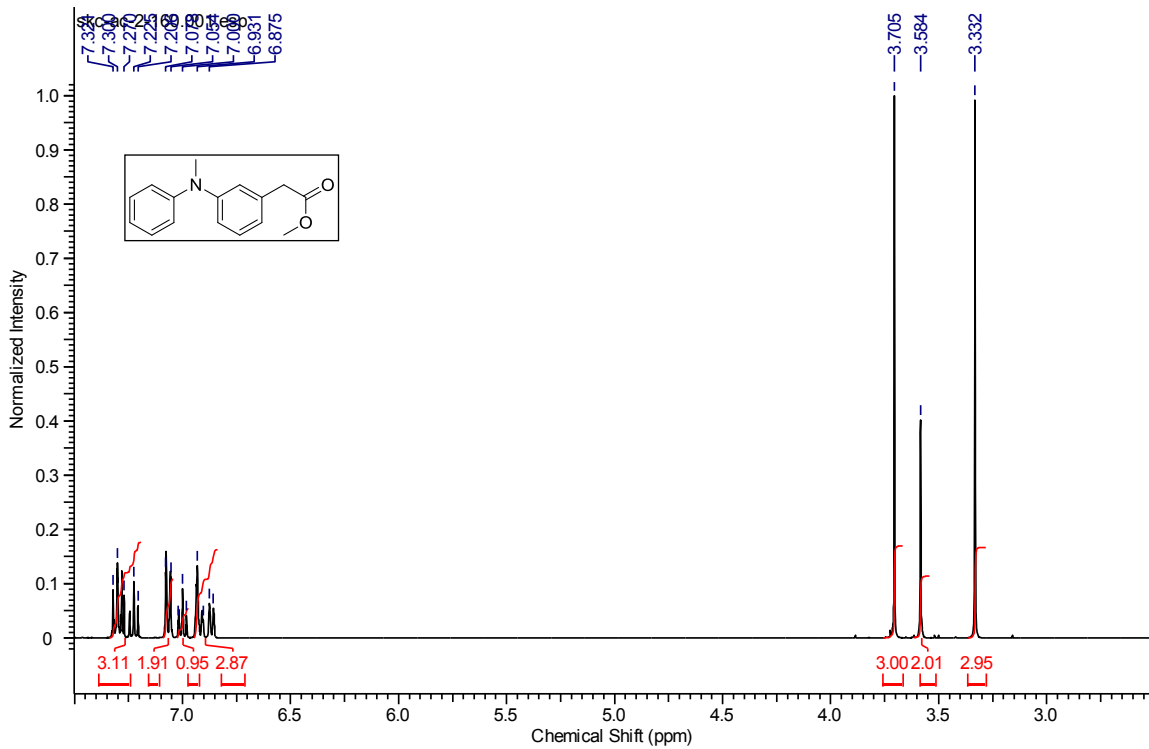
In an effort to learn more about the light distribution in the reactor, the tubing was filled with a reaction solution of anhydrous THF (0.005 M 35 mL) containing the diaryl amine **1**,  $I_2$  and propylene oxide as in the general procedure outlined above. Without pumping, the tubing was then irradiated by the 8 side lamps (4 on each side at 254 nm, wavelength determined by the lamp). After 30 min, the door to the photochamber was opened that tubing was photographed (see below). The tubing showed discolouration on the sides of the tubing facing the reactor, indicating that light distribution is mainly seen by the tubing facing the lamps.



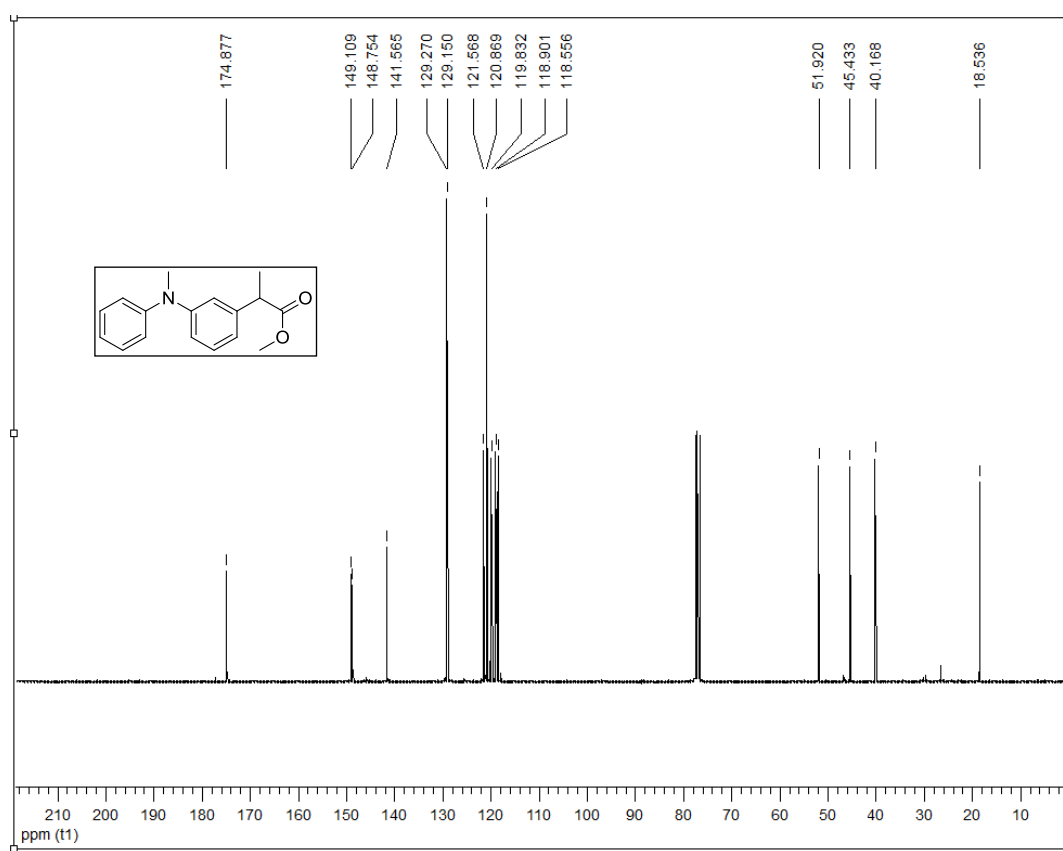
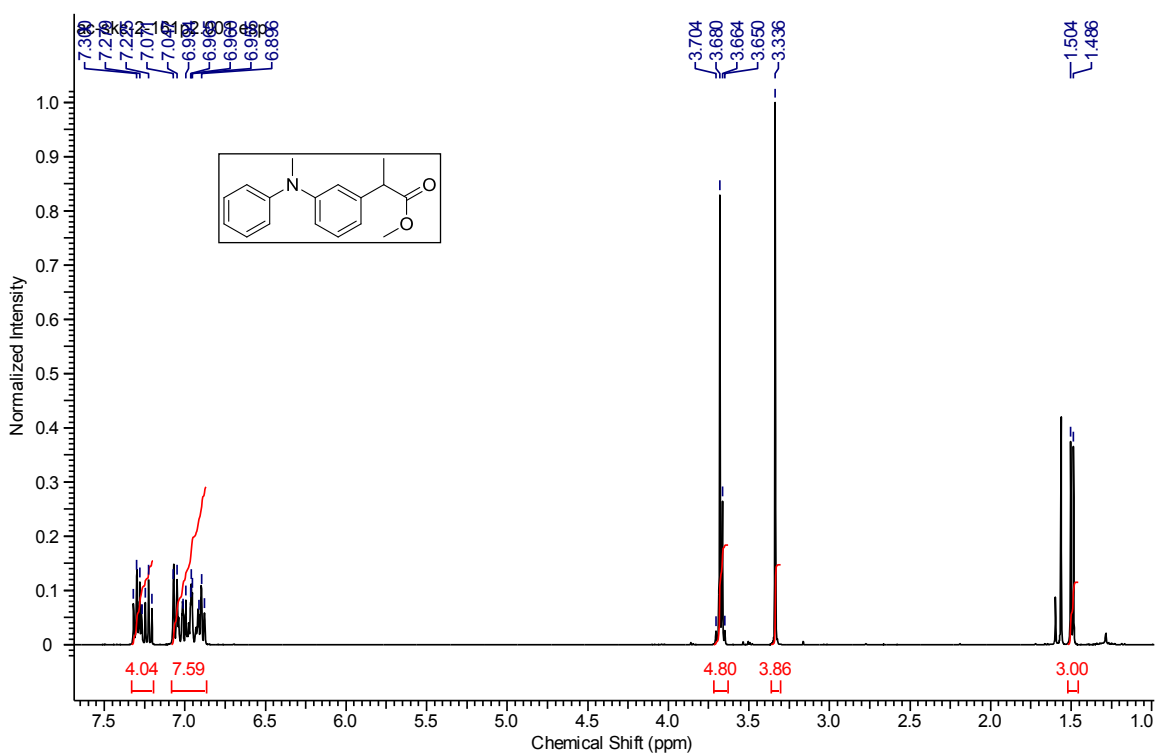












## Annexe 2 : Supporting information for Chapter 4 : Photochemical Synthesis of Complex Carbazoles: Evaluation of Electronic Effects in Both UV- and Visible-Light Methods in Continuous Flow.

### GENERAL:

All reactions that were carried out under anhydrous conditions were performed under an inert argon or nitrogen atmosphere in glassware that had previously been dried overnight at 120°C or had been flame dried and cooled under a stream of argon or nitrogen.<sup>5</sup> All chemical products were obtained from Sigma-Aldrich Chemical Company or Strem Chemicals and were reagent quality. The following products were prepared according to their respective literature procedures: 4-diphenylaminoanisole **4**,<sup>6</sup> *N,N*-diphenylpyridin-2-amine **26**,<sup>2</sup> *N,N*-diphenylpyrimidin-5-amine **28**,<sup>2</sup> 4-iodo-*N,N*-diphenylaniline **38**.<sup>2</sup> Technical solvents were obtained from VWR International Co. Anhydrous solvents (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, THF, DMF, Toluene, and n-hexane) were dried and deoxygenated using a GlassContour system (Irvine, CA). Isolated yields reflect the mass obtained following flash column silica gel chromatography. Organic compounds were purified using the method reported by W. C. Still<sup>7</sup> and using silica gel obtained from Silicycle Chemical division (40-63 nm; 230-240 mesh). Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on glass-backed silica gel 60 coated with a fluorescence indicator (Silicycle Chemical division, 0.25 mm, F<sub>254</sub>). Visualization of TLC plate was performed by UV (254 nm), KMnO<sub>4</sub> or *p*-anisaldehyde stains. All mixed solvent eluents are reported as v/v solutions. Concentration refers to removal of volatiles at low pressure on a rotary evaporator. All reported compounds were homogeneous by thin layer chromatography (TLC) and by <sup>1</sup>H NMR. NMR spectra were taken in deuterated CDCl<sub>3</sub> using Bruker AV-300 and AV-400 instruments unless otherwise noted. Signals due to the solvent served as the internal standard (CHCl<sub>3</sub>: δ 7.27 for <sup>1</sup>H, δ 77.0 for <sup>13</sup>C). The <sup>1</sup>H NMR chemical shifts and coupling constants were determined assuming first-order behavior. Multiplicity is indicated by one or more of the following: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), br (broad); the list of couplings constants (*J*) corresponds to the order of the multiplicity assignment. The <sup>1</sup>H NMR assignments were made based on chemical shift and multiplicity. The <sup>13</sup>C NMR assignments were made on the basis of chemical shift and multiplicity. High resolution mass spectrometry (HRMS) was done by the Centre régional de spectrométrie de masse at the Département de Chimie, Université de Montréal from an Agilent LC-MSD TOF system using ESI mode of ionization unless otherwise noted. All photochemical experiments using visible light were carried out using common household energy saving lightbulbs. Typically, the experiments conducted utilized "Blue Planet Energy Saving Lightbulbs" (23W, Model number: 052-5510-2, Bulb type: Bare Spiral, Base Type: E26/24 (Medium), Technology: CFL, Light

<sup>5</sup> Shriver, D. F.; Drezdon, M. A. in *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*; Wiley-VCH: New York, 1986.

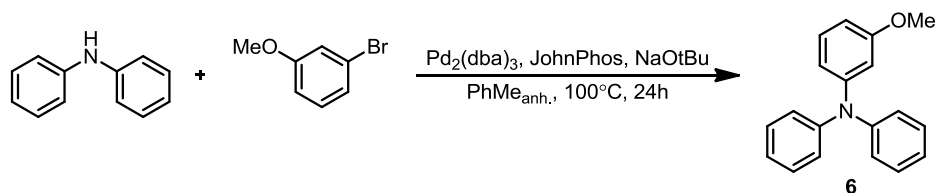
<sup>6</sup> Hernandez-Perez, A. C.; Collins, S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 12696.

<sup>7</sup> Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.

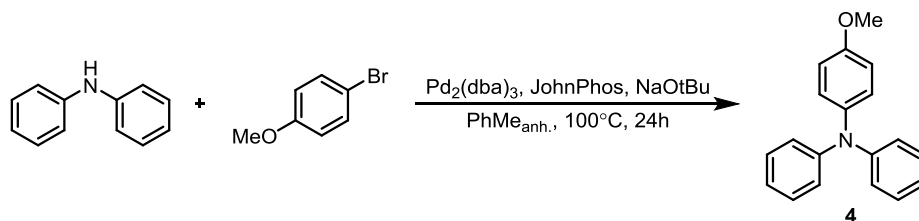
Output: 1600 Lumens). UV lamps were bought from Luzchem: LZC-UVA, LZC-UVB and LZC-UVC, respectively 350 nm, 300 nm, and 254 nm.

## SYNTHESIS OF PHOTOCYCLIZATION PRECURSORS.

**General procedure for Buchwald-Hartwig coupling (A):** An oven-dried sealable tube was charged with aniline or diaryl amine (1.0-1.5 equiv.), NaOt-Bu (302 mg, 3.14 mmol, 1.5-2.5 equiv.), JohnPhos (8 mol %), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2 mol %), anhydrous toluene (0.20 M) and bromoarene (1.5-3.0 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The tube was sealed with a Teflon-coated screw cap and the mixture was stirred at 100 °C for 24 h under nitrogen. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane, filtered through Celite® and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography.



**3-Methoxy-N,N-diphenylaniline (6):** A modification of the representative procedure A was used. An oven-dried sealable tube was charged with diphenylamine (179 mg, 1.06 mmol, 1.0 equiv.), NaOt-Bu (300 mg, 3.12 mmol, 2.95 equiv.), JohnPhos (24 mg, 0.08 mmol, 8 mol %), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (18 mg, 0.02 mmol, 2 mol %), anhydrous toluene (5.30 mL, 0.20 M) and 3-bromoanisole (0.14 mL, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The tube was sealed with a Teflon-coated screw cap and the mixture was stirred at 100 °C for 24 h under nitrogen. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), filtered on Celite® and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (2 % EtOAc/hexanes to 5 % EtOAc/hexanes) to afford the desired product **6** as a colorless oil (230 mg, 83 %). The NMR data obtained were in agreement with that found in the literature.<sup>8</sup>



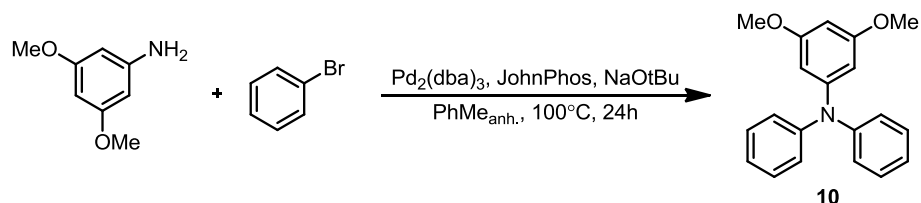
**4-Methoxy-N,N-diphenylaniline (6):** A modification of the representative procedure A was used. An oven-dried sealable tube was charged with diphenylamine (169 mg, 1.0 mmol, 1.0

<sup>8</sup> Yoshinori, H.; Uozumi, Y. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1103.

equiv.), NaOt-Bu (195 mg, 2 mmol, 2.0 equiv.), JohnPhos (24 mg, 0.08 mmol, 8 mol %), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (18 mg, 0.02 mmol, 2 mol %), anhydrous toluene (5.30 mL, 0.20 M) and 4-bromoanisole (0.14 mL, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The tube was sealed with a Teflon-coated screw cap and the mixture was stirred at 100 °C for 24 h under nitrogen. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), filtered on Celite® and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (2 % EtOAc/hexanes to 5 % EtOAc/hexanes) to afford the desired product **4** as a white solid (259 mg, 94 %). The NMR data obtained were in agreement with that found in the literature.<sup>9</sup>



**2-Methoxy-N,N-diphenylaniline (8):** A modification of the representative procedure A was used. An oven-dried sealable tube was charged with *o*-anisidine (203 mg, 1.65 mmol, 1.0 equiv.), NaOt-Bu (397 mg, 4.13 mmol, 2.50 equiv.), JohnPhos (39 mg, 0.08 mmol, 8 mol %), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (30 mg, 0.02 mmol, 2 mol %), anhydrous toluene (8.25 mL, 0.20 M) and bromobenzene (0.39 mL, 3.65 mmol, 2.25 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The tube was sealed with a Teflon-coated screw cap and the mixture was stirred at 100 °C for 24 h under nitrogen. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), filtered on Celite® and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired product **6** as a white solid (251 mg, 55 %). The NMR data obtained were in agreement with that found in the literature.<sup>5</sup>



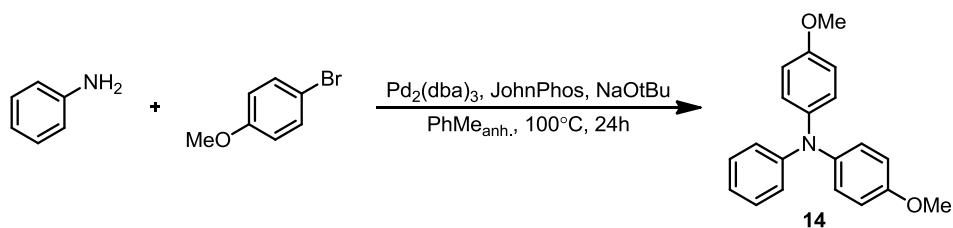
**3,5-Dimethoxy-N,N-diphenylaniline (10):** A modification of the representative procedure A was used. An oven-dried sealable tube was charged with 3,5-dimethoxyaniline *p*-anisidine (224 mg, 1.46 mmol, 1.0 equiv.), NaOt-Bu (352 mg, 3.66 mmol, 2.5 equiv.), JohnPhos (35 mg, 0.12 mmol, 8 mol %), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (27 mg, 0.03 mmol, 2 mol %), anhydrous toluene (6.30 mL, 0.20 M) and bromobenzene (0.47 mL, 4.39 mmol, 3.0 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The tube was sealed with a Teflon-coated screw cap and the mixture was stirred at 100 °C for 24 h under nitrogen. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), filtered on Celite® and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration under reduced pressure afforded the

<sup>9</sup> Yoshinori, H.; Uozumi, Y. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1103-1105.

crude product that was purified by silica gel column chromatography (5 % to 15% ethyl acetate/hexanes) to afford the desired product **10** as white solid (345 mg, 77 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.27-7.33 (m, 4H), 7.12-7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.04-7.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.23-6.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.16-6.14 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 161.23, 149.69, 147.56, 129.14, 124.63, 122.94, 102.17, 94.74, 55.27; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>, 306.1489; found: 306.1495.

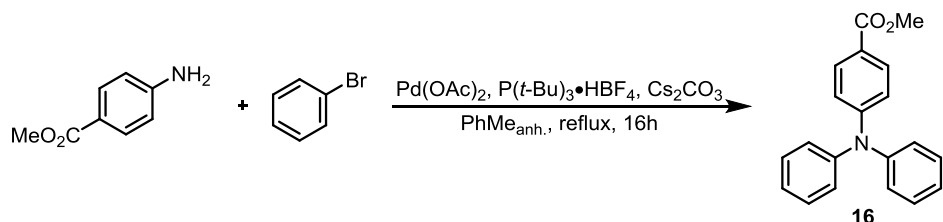


**3,4-Dimethoxy-*N,N*-diphenylaniline (12):** A modification of the representative procedure A was used. An oven-dried sealable tube was charged with diphenylamine (232 mg, 1.37 mmol, 1.0 equiv.), NaOt-Bu (263 mg, 2.74 mmol, 2.0 equiv.), JohnPhos (33 mg, 0.11 mmol, 8 mol %), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (25 mg, 0.03 mmol, 2 mol %), anhydrous toluene (6.80 mL, 0.20 M) and 4-bromoveratrole (0.39 mL, 2.74 mmol, 2.0 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The tube was sealed with a Teflon-coated screw cap and the mixture was stirred at 100 °C for 24 h under nitrogen. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), filtered on Celite® and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired product **12** as off-white solid (345 mg, 73 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.24-7.00 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 4H), 7.06-7.04 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 4H), 6.97-6.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.80-6.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.71-6.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.67-6.64 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 149.59, 148.03, 145.77, 141.02, 129.05, 122.93, 121.91, 118.14, 111.77, 110.02, 56.06, 55.93; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>, 306.1489; found: 306.1490.

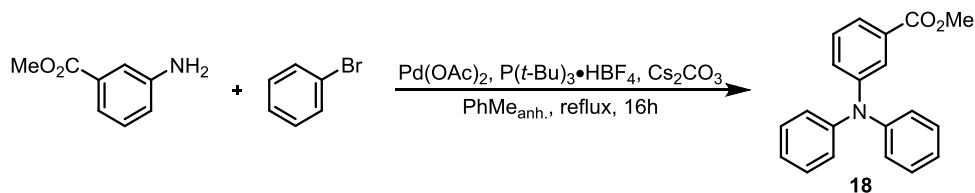


**4-Methoxy-*N*-(4-methoxyphenyl)-*N*-phenylaniline (14):** A modification of the representative procedure A was used. An oven-dried sealable tube was charged with aniline (0.18 mL, 1.98 mmol, 1.0 equiv.), NaOt-Bu (475 mg, 4.94 mmol, 2.5 equiv.), JohnPhos (47 mg, 0.16 mmol, 8 mol %), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (37 mg, 0.04 mmol, 2 mol %), anhydrous toluene (9.90 mL, 0.20 M) and 4-bromoanisole (0.62 mL, 4.94 mmol, 2.5 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The tube was sealed with a Teflon-coated screw cap and the mixture was stirred at 100 °C for 24 h under nitrogen. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), filtered on Celite® and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration under reduced pressure afforded the

crude product that was purified by silica gel column chromatography (5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired product **14** as yellow oil (406 mg, 67 %). The NMR data obtained were in agreement with that found in the literature.<sup>10</sup>



**Methyl 4-(diphenylamino)benzoate (16):** An round-bottom flask equipped with a condenser was charged with methyl 4-aminobenzoate (618 mg, 4.09 mmol, 1.0 equiv.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.66 g, 8.18 mmol, 2.0 equiv.),  $\text{P}(t\text{-Bu})_3 \bullet \text{HBF}_4$  (58 mg, 0.20 mmol, 5 mol %),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (45 mg, 0.20 mmol, 5 mol %), anhydrous toluene (9.07 mL, 0.45 M) and bromobenzene (0.94 mL, 9.0 mmol, 2.20 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The mixture was stirred at reflux for 16 h under nitrogen. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), filtered on Celite® and then dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (2% ethyl acetate/hexanes to 5% ethyl acetate/hexanes) to afford the desired product **16** as a colorless oil (303 mg, 25 %). The NMR data obtained were in agreement with that found in the literature.<sup>11</sup>

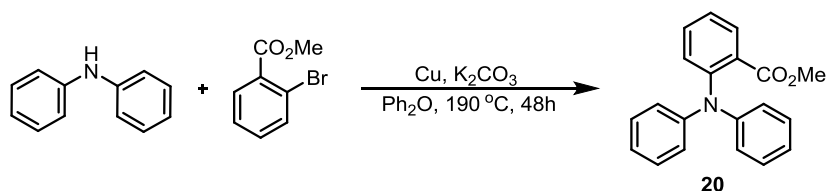


**Methyl 3-(diphenylamino)benzoate (18):** An round-bottom flask equipped with a condenser was charged with methyl 3-aminobenzoate (826 mg, 5.47 mmol, 1.0 equiv.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (6.24 g, 19.1 mmol, 3.5 equiv.),  $\text{P}(t\text{-Bu})_3 \bullet \text{HBF}_4$  (78 mg, 0.27 mmol, 5 mol %),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (60 mg, 0.27 mmol, 5 mol %), anhydrous toluene (12.1 mL, 0.45 M) and bromobenzene (1.26 mL, 12.0 mmol, 2.20 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The mixture was stirred at reflux for 16 h under nitrogen. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), filtered on Celite® and then dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (2 % ethyl acetate/hexanes to 5 % ethyl acetate/hexanes) to afford the desired product **18** as a colorless oil (689 mg, 41 %). The NMR data obtained were in agreement with that found in the literature.<sup>12</sup>

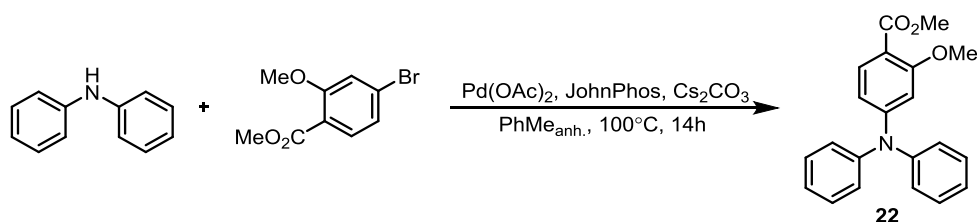
<sup>10</sup> Suzuki, K.; Hori, Y.; Kobayashi, T. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 652.

<sup>11</sup> Reddy, Ch. V.; Kingston, J. V.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3047.

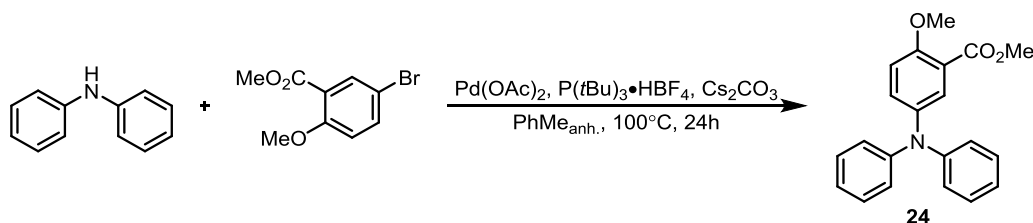
<sup>12</sup> Lartia, R.; Allain, C.; Bordeau, G.; Schmidt, F.; Fiorini-Debuisschert, C.; Charra, F.; Teulade-Fichou, M.-P. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1732.



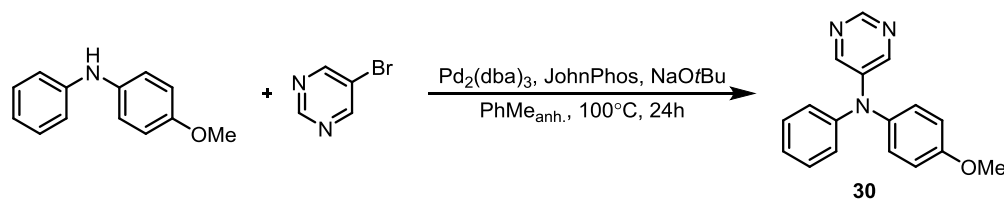
**Methyl 2-(diphenylamino)benzoate (20):** To a round-bottom flask equip with a condenser was added copper powder (12 mg, 0.19 mmol, 0.15 equiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (210 mg, 1.52 mmol, 1.2 equiv.), diphenylamine (213 mg, 1.26 mmol, 1.0 equiv.), and methyl-2-bromobenzoate (300 mg, 1.40 mmol, 1.10 equiv) in diphenylether (7.0 mL, 0.18 M) under a nitrogen atmosphere. The mixture was stirred at 190 °C for 48 h under nitrogen. The reaction was then filtered, the solvent was removed by vacuum distillation and the residue was purified by silica gel column chromatography (1 % diethyl ether/hexanes to 10 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired product **20** as a colorless oil (93.1 mg, 24 %). The NMR data obtained were in agreement with that found in the literature.<sup>8</sup>



**Methyl 4-(diphenylamino)-2-methoxybenzoate (22):** A modification of the representative procedure A was used. An oven-dried sealable tube was charged with diphenylamine (317 mg, 1.88 mmol, 1.50 equiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (611 mg, 1.88 mmol, 1.50 equiv.), JohnPhos (30 mg, 0.10 mmol, 8 mol %), Pd(OAc)<sub>2</sub> (11 mg, 0.05 mmol, 4 mol %), anhydrous toluene (6.25 mL, 0.20 M) and methyl 4-bromo-2-methoxybenzoate (307 mg, 1.25 mmol, 1.0 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The tube was sealed with a Teflon-coated screw cap and the mixture was stirred at 100 °C for 24 h under nitrogen. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), filtered on Celite® and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (15 % ethyl acetate/hexanes) to afford the desired product **22** as yellow solid (261 mg, 63 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.74-7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.35-7.31 (dd, *J* = 7.6, 2.4 Hz, 4H), 7.19-7.12 (m, 6H), 6.58-6.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.56-6.54 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.71 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 166.10, 160.73, 152.92, 146.56, 133.08, 129.68, 129.58, 129.47, 126.01, 125.96, 125.94, 125.84, 124.52, 124.42, 112.51, 111.78, 104.21, 55.83, 55.62; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>, 334.1438; found: 334.1444.

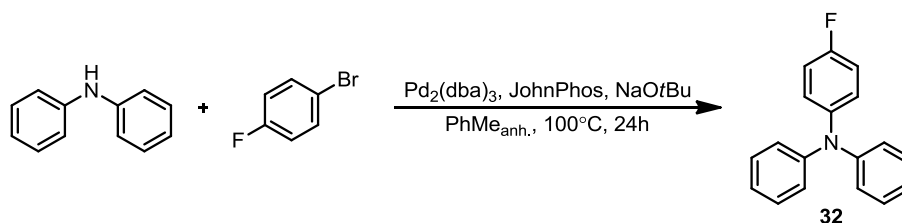


**Methyl 5-(diphenylamino)-2-methoxybenzoate (24):** A modification of the representative procedure **A** was used. An oven-dried sealable tube was charged with diphenylamine (191 mg, 1.13 mmol, 1.50 equiv.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4.30 g, 1.32 mmol, 1.75 equiv.),  $\text{P}(\text{t-Bu})_3\cdot\text{HBF}_4$  (32 mg, 0.11 mmol, 15 mol %),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (9.0 mg, 0.04 mmol, 5 mol %), anhydrous toluene (1.52 mL, 0.50 M) and methyl 4-bromo-2-methoxybenzoate (0.185 mg, 0.76 mmol, 1.0 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The tube was sealed with a Teflon-coated screw cap and the mixture was stirred at 100 °C for 24 h under nitrogen. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), filtered on Celite<sup>®</sup> and then dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (5 % to 15% ethyl acetate/hexanes) to afford the desired product **24** as light yellow solid (188 mg, 74 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.59-7.58 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 5H), 7.06-7.04 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 4H), 7.01-6.97 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 6.93-6.91 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 165.93, 155.02, 147.41, 140.04, 130.37, 128.91, 128.26, 122.81, 121.99, 120.78, 112.97, 56.03, 51.72; HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_1\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 334.1438; found: 334.1440.



**N-(4-Methoxyphenyl)-N-phenylpyrimidin-5-amine (30):** A modification of the representative procedure **A** was used. An oven-dried sealable tube was charged with 4-methoxy-*N*-phenylaniline (112 mg, 0.56 mmol, 1.0 equiv.),  $\text{NaOt-Bu}$  (81 mg, 0.84 mmol, 1.5 equiv.), JohnPhos (13 mg, 0.04 mmol, 8 mol %),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (10 mg, 0.01 mmol, 2 mol %), anhydrous toluene (2.80 mL, 0.20 M) and 5-bromopyrimidine (134 mg, 0.84 mmol, 1.5 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The tube was sealed with a Teflon-coated screw cap and the mixture was stirred at 100 °C for 24 h under nitrogen. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), filtered on Celite<sup>®</sup> and then dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (50 % ethyl acetate/hexanes to 100% ethyl acetate) to afford the desired product **30** as yellow oil (46 mg, 30 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.72 (s, 1H), 8.4 (s, 2H), 7.30-7.26 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.09-7.07 (m, 5H), 6.89-6.87 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 157.80, 149.09, 147.19, 145.35, 137.75, 130.12, 127.70, 124.93, 124.19, 115.67, 55.68; HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 278.12986; found: 278.12879.





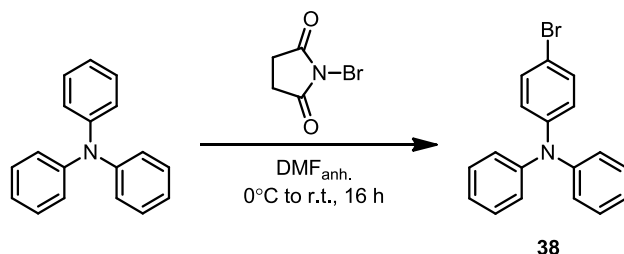
**4-Fluoro-*N,N*-diphenylaniline (32):** A modification of the representative procedure **A** was used. An oven-dried sealable tube was charged with diphenylamine (514 mg, 3.04 mmol, 1.0 equiv.), NaOt-Bu (438 mg, 4.56 mmol, 1.5 equiv.), JohnPhos (73 mg, 0.24 mmol, 8 mol %), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (56 mg, 0.06 mmol, 2 mol %), anhydrous toluene (15.2 mL, 0.20 M) and 1-bromo-4-fluorobenzene (0.50 mL, 4.56 mmol, 1.5 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The tube was sealed with a Teflon-coated screw cap and the mixture was stirred at 100 °C for 24 h under nitrogen. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), filtered on Celite® and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes) to afford the desired product **32** as white solid (621 mg, 78 %). The NMR data obtained were in agreement with that found in the literature.<sup>13</sup>



**4-Chloro-*N,N*-diphenylaniline (34):** A modification of the representative procedure **A** was used. An oven-dried sealable tube was charged with diphenylamine (500 mg, 2.96 mmol, 1.0 equiv.), NaOt-Bu (427 mg, 4.44 mmol, 1.5 equiv.), JohnPhos (71 mg, 0.24 mmol, 8 mol %), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (54 mg, 0.06 mmol, 2 mol %), anhydrous toluene (14.8 mL, 0.20 M) and 1-bromo-4-chlorobenzene (850 mg, 4.44 mmol, 1.5 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The tube was sealed with a Teflon-coated screw cap and the mixture was stirred at 100 °C for 24 h under nitrogen. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), filtered on Celite® and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes) to afford the desired product **34** as white solid (658 mg, 79 %). The NMR data obtained were in agreement with that found in the literature.<sup>14</sup>

<sup>13</sup> Hatakeyama, T.; Imayoshi, R.; Yoshimoto, Y.; Ghorai, S. K.; Jin, M.; Takaya, H.; Norisuye, K.; Sohrin, Y.; Nakamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20262.

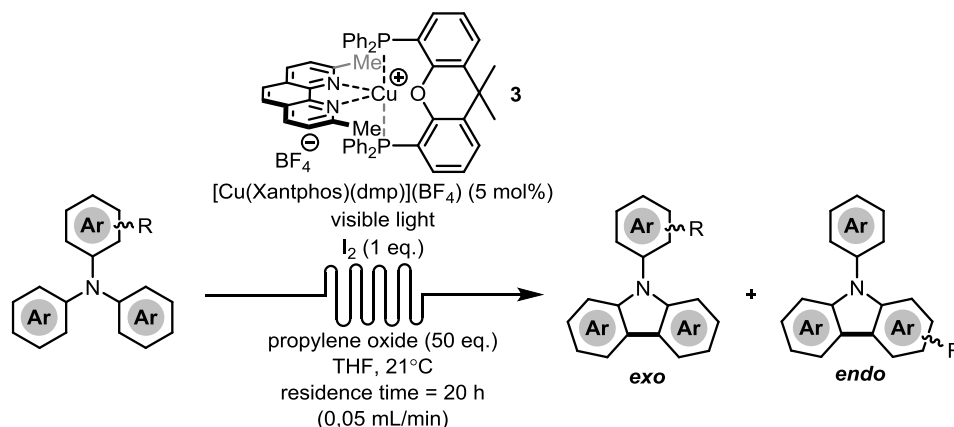
<sup>14</sup> Lee, Y.-H.; Chen, Y.-C.; Hsieh, J.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 247.



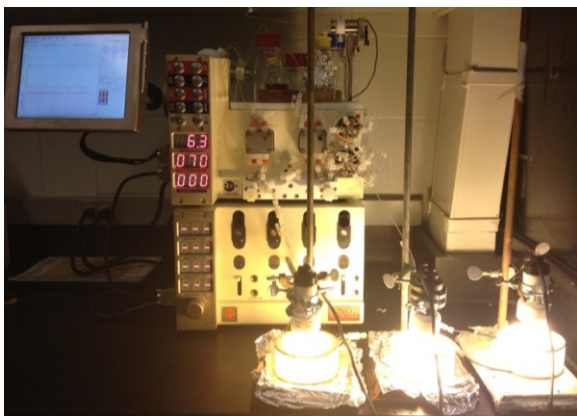
**4-Bromo-*N,N*-diphenylaniline (38):** An oven-dried round bottom flask was charged with triphenylamine (2.15 g, 8.75 mmol, 1.0 equiv.) and anhydrous DMF (8.75 mL, 1.00 M) under a nitrogen atmosphere. The mixture was cooled to 0 °C and NBS (1.56 mg, 8.75 mmol, 1.0 equiv.) was added as a solution in DMF (8.75 mL, 1.0 M). The mixture was stirred for 16 h under nitrogen and allowed to warm to room temperature. The mixture was quenched by adding distilled water (~75 mL) and diluted with diethyl ether (25 mL). The phases were separated, the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3×25 mL). The combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was recrystallized with hot methanol to afford the desired product **38** as a white solid (1.91 g, 67 %). The NMR data obtained were in agreement with that found in the literature.<sup>15</sup>

<sup>15</sup> Wu, W.; Cheng, C.; Wu, W.; Guo, H.; Ji, S.; Song, P.; Han, K.; Zhao, J.; Zhang, X; Wu, Y.; Du, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 29, 4683.

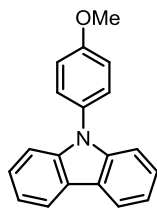
## SYNTHESIS OF CARBAZOLES



**General Procedure for Visible Light Mediated Synthesis of carbazole under continuous-flow using catalyst *in situ* procedure (B):**  $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{BF}_4$  (5 mol %) and Xantphos (5 mol %) were dissolved in anhydrous tetrahydrofuran (5 mM) in a round bottom flask. The mixture was stirred for 30 min at room temperature and neocuproine (5 mol %) was added as a solution in tetrahydrofuran (40 mM) and the resulting yellow solution was stirred for 30 min. Substituted triaryl amine (1 equiv.) was then added followed by  $\text{I}_2$  (1 equiv.), propylene oxide (50 equiv.) and tetrahydrofuran to achieve a final concentration of 5 mM. The reaction mixture was injected into the flow reactor for 20 h residence time at a flow rate of 0.05 mL/min. The flow reaction was conducted in a VapourTech R4 reactor and a R2+ pumping module. Three 10 mL reactors were connected in series, each with a compact fluorescent lamp (energy saving lightbulb, 23W) in the center of each reactor (see Figure S1). Following elution through the flow reactor, the reaction mixture was collected and quenched with a saturated sodium thiosulfate solution. The aqueous and organic phases were separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3X) and the combined organic extracts were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography. In the cases where mixtures of products are obtained, the spectral data for the major isomer was compared with pure products already published in the literature. References where the spectra for analytically pure products can be found are indicated in each experimental.

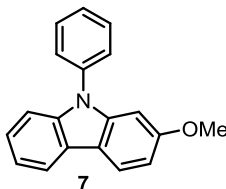


**Figure S1.** Continuous-flow reactor set-up used for the visible light mediated synthesis of carbazoles. (left: VapourTech module connected to three PFA coils; right: disposition of CFL inside PFA coils)



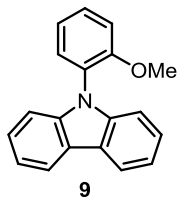
**5**

**9-(4-Methoxyphenyl)carbazole (5):** Following the representative procedure **B** using continuous-flow with amine **4** (51 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **5** as colorless oil (35.6 mg, 70 %) in a 9:1 ratio for the "exo" product (9-(4-methoxyphenyl)carbazole). The NMR data obtained for 9-(4-methoxyphenyl)carbazole **5** were in agreement with that found in the literature.<sup>16</sup>



**7**

**2-Methoxy-9-phenylcarbazole (7):** Following the representative procedure **B** using continuous-flow with amine **6** (46 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **7** as a colorless oil (24.0 mg, 52 %) in a 6:67:27 ratio (*exo*: *endo* 1: *endo* 2) for the *endo* 1 product 2-methoxy-9-phenylcarbazole. The NMR data obtained for 2-methoxy-9-phenylcarbazole **7** were in agreement with that found in the literature.<sup>17</sup>



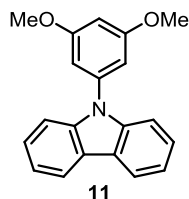
**9**

**9-(2-Methoxyphenyl)carbazole (9):** Following the representative procedure **B** using continuous-flow with amine **8** (48 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst

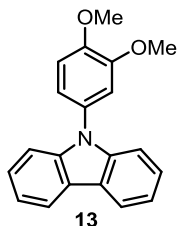
<sup>16</sup> Markgraf, J. H.; Finkelstein, M.; Cort, J. R. *Tetrahedron* **1996**, 52, 461.

<sup>17</sup> Kamino, B. A.; Mills, B.; Reali, C.; Gretton, M. J.; Brook, M. A.; Bender, T. P. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1663.

described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 10 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **9** as a colorless oil (30.0 mg, 64 %) in a 60:40 ratio (*exo*: *endo*) for the *exo* product 9-(2-methoxyphenyl)-9-carbazole. The NMR data obtained for 9-(2-methoxyphenyl)carbazole **9** were in agreement with that found in the literature.<sup>18</sup>



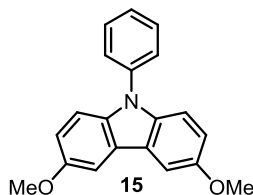
**9-(3,5-Dimethoxyphenyl)carbazole (11):** Following the general procedure **B** using continuous-flow with amine **10** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (5 % diethyl ether/Hexanes to 15 % diethyl ether/Hexanes) to afford the desired carbazole **11** as a colorless oil (33 mg, 75 %) in a 1:1 ratio. The NMR data obtained for 9-(3,5-dimethoxyphenyl)carbazole **11** were in agreement with that found in the literature.<sup>19</sup>



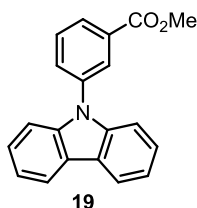
**9-(3,4-Dimethoxyphenyl)carbazole (13):** Following the general procedure **B** using continuous-flow with amine **12** (62 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above. Purification of the crude reaction mixture was attempted by silica gel column chromatography (5 % Diethyl ether/Hexanes to 15 % Diethyl ether/Hexanes), however the product eluted with a large number of uncharacterized impurities. Analysis of the data provided enough data to support the formation of *exo*-product 9-(3,4-dimethoxyphenyl)carbazole **13**, although we were never able to obtain “clean” spectra: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.19-8.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47-7.39 (m, 4H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.15-7.12 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.09-7.07 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.90 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 149.78, 148.38, 141.25, 130.36, 125.82, 123.02, 120.21, 119.63, 119.58, 111.63, 110.67, 109.65, 56.05, 56.01; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>, 304.1332; found: 304.1330.

<sup>18</sup> Yang, D.; Yang, Q.; Yang, L.; Luo, Q.; Huang, Y.; Lu, Z.; Zhao, S. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 10465.

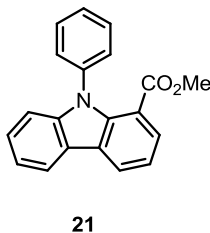
<sup>19</sup> Zhou, Y.; Verdake, J. G. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 616.



**3,6-Dimethoxy-9-phenylcarbazole (15):** Following the general procedure **B** using continuous-flow with amine **14** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (5 % ethyl acetate/Hexanes) to afford the desired carbazole **15** as a yellow oil (34 mg, 84 %) in a 35:65 ratio (*exo*: *endo*) for the *endo* product 3,6-dimethoxy-9-phenylcarbazole. The NMR data obtained for 3,6-dimethoxy-9-phenylcarbazole **15** were in agreement with that found in the literature.<sup>20</sup>



**Methyl 3-(carbazole-9-yl)benzoate (19):** Following the general procedure **B** using continuous-flow with amine **18** (49 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **19** as a colorless oil (18.0 mg, 37 %). The NMR data obtained for methyl 3-(carbazole-9-yl)benzoate **19** were in agreement with that found in the literature.<sup>21</sup>

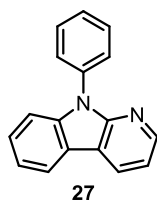


**Methyl 9-phenylcarbazole-1-carboxylate (21):** Following the general procedure **B** using continuous-flow with amine **20** (52 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **21** as a light yellow oil (1.0 mg, 2 %) with 9-phenylcarbazole (26.0 mg, 62 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.93-8.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91-7.89 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.65-7.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 7.55-7.51 (m, 4H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 2H), 4.10 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 168.42, 141.95, 141.89, 137.11, 129.99, 128.10, 127.87, 126.86, 125.50, 125.33, 124.79, 122.98, 121.76, 121.69, 120.12, 113.97, 109.50, 52.18; HRMS (ESI) *m/z* calculated for

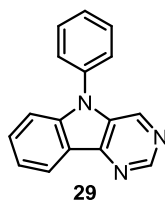
<sup>20</sup> Jones, A. W.; Louillat-Habermeyer, M.-L.; Patureau, F. W. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 945.

<sup>21</sup> Pieters, R. J.; Huc, I.; Rebek, J. *Chem. Eur J.* **1995**, 1, 183.

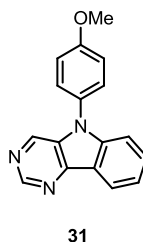
C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>, 302.1176; found: 302.1178.



**9-Phenyl-pyrido[2,3-*b*]indole (27):** Following the representative procedure **B** using continuous-flow with amine **26** (43 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (5 % to 15 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **27** as a off-white solid (23.4 mg, 55 %). The NMR data obtained for carbazole **27** were in agreement with that found in the literature.<sup>22</sup>



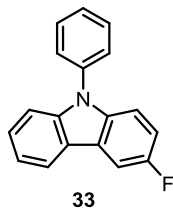
**5-Phenyl-pyrimido[5,4-*b*]indole (29):** Following the representative procedure **B** using continuous-flow with amine **28** (40 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (30 % ethyl acetate/hexanes to 100 % ethyl acetate) to afford the desired carbazole **29** as a off-white solid (23.0 mg, 60 %). The NMR data obtained for carbazole **27** were in agreement with that found in the literature.<sup>2</sup>



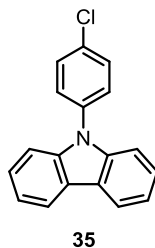
**5-(4-methoxyphenyl)-5H-pyrimido[5,4-*b*]indole (31):** Following the general procedure **B** using continuous-flow with amine **30** (54 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (50 % ethyl acetate/Hexanes to 100 % ethyl acetate) to afford the desired carbazole **31** as a light yellow solid (43 mg, 95 %) in a 26:74 ratio (*endo* 1: *endo* 2) for the *endo* 2 product 5-(4-methoxyphenyl)-5H-pyrimido[5,4-*b*]indole. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.13 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.83-7.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 2H),

<sup>22</sup> Avendaño, C.; Espada, M; Ocaña, B.; Garcia-Granda, S.; Diaz, M. del R.; Tejerina, B.; Gomez-Beltran, F.; Martinez, A.; Elguero, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 1547.

7.50-7.46 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.25-7.23 (dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz, 1H), 3.92 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 155.10, 150.16, 146.55, 138.53, 137.35, 136.03, 130.17, 128.04, 126.10, 121.43, 120.92, 115.34, 111.73, 102.34, 55.82; HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 276.1131; found: 276.1139



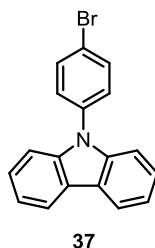
**3-Fluoro-9-phenylcarbazole (33):** Following the general procedure **B** using continuous-flow with amine **32** (44 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % Hexanes) to afford the desired carbazole **33** as a light yellow oil (34 mg, 94 %) in a 10:90 ratio (*exo*: *endo*) for the *endo* product 3-fluoro-9-phenylcarbazole.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.11-8.10 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.82-7.79 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.18-7.13 (td,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 159.34, 156.20, 141.65, 141.01, 137.54, 137.24, 129.92, 127.56, 127.03, 126.48, 120.50, 119.86, 113.77-113.43 (d,  $J = 25.5$  Hz, ), 110.44-110.32 (d,  $J = 9$  Hz), 110.00, 106.07-105.75 (d,  $J = 24$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 155.10 (td,  $J = 9.02, 4.23$  Hz, 1F); HRMS (ESI)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_1\text{N}_1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 262.1026; found: 262.1024.



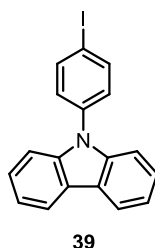
**9-(4-Chlorophenyl)-carbazole (35):** Following the general procedure **B** using continuous-flow with amine **34** (48 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % Hexanes) to afford the desired carbazole **35** as a dark yellow oil (30 mg, 95 %). The NMR data obtained for carbazole **27** were in agreement with that found in the literature.<sup>23</sup>

<sup>23</sup> Zhu, D.; Chen, M.; Li, M.; Luo, B.; Zhao, Y.; Huang, P.; Xue, F.; Rapposelli, S.; Pi, R.; Wen, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 68, 81.





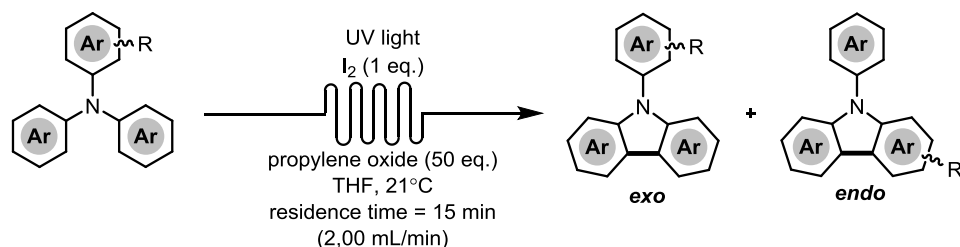
**9-(4-Bromophenyl)-carbazole (37):** Following the general procedure **B** using continuous-flow with amine **36** (46 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % Hexanes) to afford the desired carbazole **37** as a white solid (32 mg, 19 %) with 78% of RSM. The NMR data obtained for carbazole **37** were in agreement with that found in the literature.<sup>24</sup>



**9-(4-Iodophenyl)-carbazole (39):** Following the representative procedure **B** using continuous-flow with amine **38** (63 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes ) to afford the desired carbazole **39** was isolated as a white solid (31.4 mg, 50 %). The NMR data obtained for carbazole **39** were in agreement with that found in the literature.<sup>25</sup>

<sup>24</sup> Guo, L.; Li, K. F.; Wong, M. S.; Cheah, K. W. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 3597.

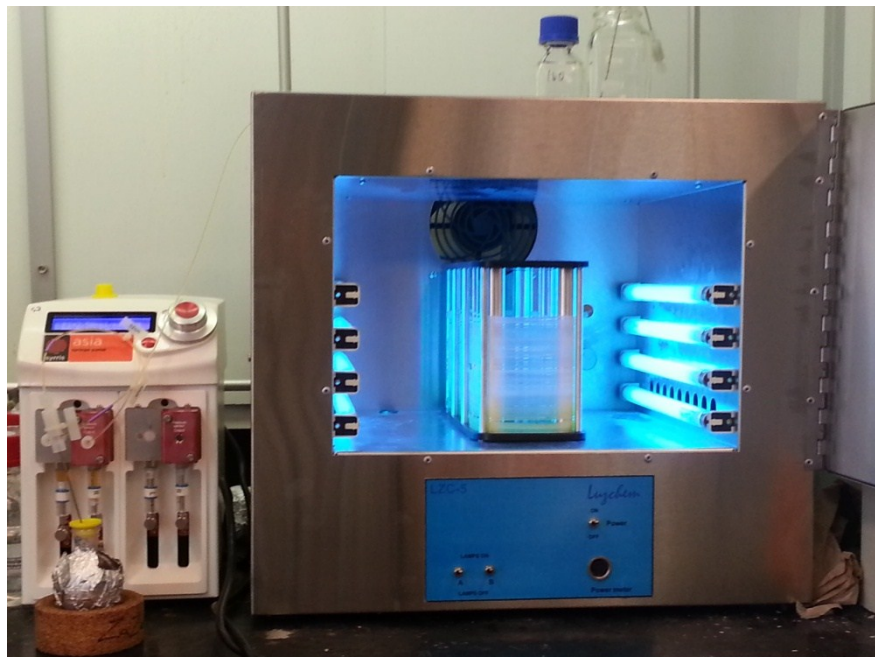
<sup>25</sup> (a) Chen, Y.-C.; Huang, G.-S.; Hsiao, C.-C.; Chen, S.-A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8549. (b) Zhu, Z.; Moore, J. S. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 116.



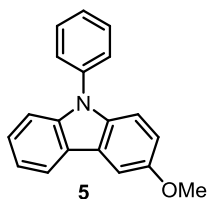
**Representative procedure for UV light mediated synthesis of carbazoles under continuous-flow (C):** In a conical flask, triaryl amine (1.0 equiv.), iodine (1.0 equiv.) and propylene oxide (50.0 equiv.) were dissolved in anhydrous THF (5 mM). The flask is then covered with foil and the solution is then pumped by a Syrris Asia pump (2 mL/min; residence time of 15 min) through a 30 mL homemade PFA coil placed inside a Luzchem LZC-5 UV oven (300 nm) (Figures S2 and S3). Following elution through the flow reactor the reaction mixture was collected and quenched with a saturated sodium thiosulfate solution. The aqueous and organic phases were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3X) and the combined organic extracts were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography. In the cases where mixtures of products are obtained, the spectral data for the major isomer was compared with pure products already published in the literature. References where the spectra for analytically pure products can be found are indicated in each experimental.



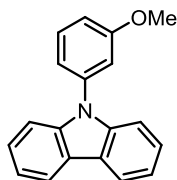
**Figure S2.** Continuous flow reactor set-up used for the UV light mediated synthesis of carbazoles (upper left: reaction mixture when UV lamps are off; upper right: reaction mixture when UV lamps are on).



**Figure S3.** Continuous flow reactor set-up used for the UV light mediated synthesis of carbazoles (Syrris Asia pump connected to the Luzchem LZC-5 UV oven).



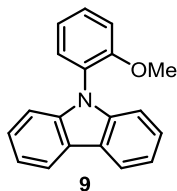
**3-Methoxy-9-phenylcarbazole (5):** Following the general procedure **C** using continuous-flow with amine **4** (44.84 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv), the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **5** as colorless oil (36.1 mg, 81 %) in a 10:90 ratio for the *endo* product 3-methoxy-9-phenylcarbazole. The NMR data obtained for carbazole **5** were in agreement with that found in the literature<sup>26</sup>



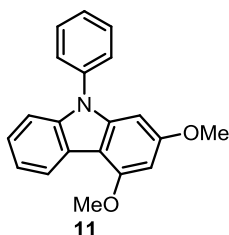
**9-(3-Methoxyphenyl)carbazole (7):** Following the general procedure **C** using continuous-flow with amine **6** (44.84 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv), the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired

<sup>26</sup> Chakrabarty, S.; Chatterjee, I.; Tebben, L.; Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 2968.

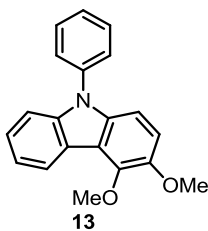
carbazole **7** as a colorless oil (44 mg, 99 %) in a 25:6:69 ratio (*exo*: *endo* 1: *endo* 2) for the *exo* product 9-(3-methoxyphenyl)carbazole. The NMR data obtained for carbazole **7** were in agreement with that found in the literature.<sup>27</sup>



**9-(2-Methoxyphenyl)carbazole (9):** Following the general procedure **C** using continuous-flow with amine **8** (44.84 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv), the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **9** as a yellow oil (34.5 mg, 93 %) in a 60:40 ratio (*exo*: *endo*) for the *exo* product 9-(3-methoxyphenyl)carbazole. The NMR data obtained for carbazole **9** were in agreement with that found in the literature.<sup>23</sup>



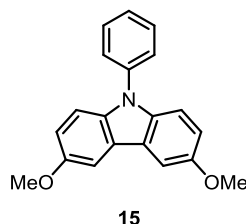
**2,4-Dimethoxy-9-phenylcarbazole (11):** Following the general procedure **C** using continuous-flow with amine **10** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.), the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (5 % diethyl ether/Hexanes to 15 % diethyl ether/Hexanes) to afford the desired carbazole **11** as a colorless oil (27.2 mg, 55 %) in a 43:57 ratio (*endo*: *exo*) for the *endo* 9-(3,5-dimethoxyphenyl)carbazole product. The NMR data obtained for carbazole **11** were in agreement with that found in the literature.<sup>28</sup>



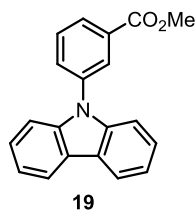
**3,4-Dimethoxy-9-phenylcarbazole (13):** Following the general procedure **C** using continuous-flow with amine **12** (44.84 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv), the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **13** as a colorless oil (44 mg, 10 %) for the *endo* product. The NMR data obtained for carbazole **13** were in agreement with that found in the literature.<sup>24</sup>

<sup>27</sup> Suzuki, K.; Hori, Y.; Kobayashi, T. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 652.

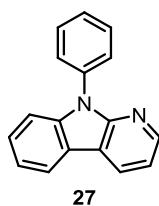
<sup>28</sup> Zhou, Y.; Verdake, J. G. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 616.



**3,6-Dimethoxy-9-phenylcarbazole (15):** Following the general procedure **C** using continuous-flow with amine **14** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (5 % ethyl acetate/Hexanes) to afford the desired carbazole **15** as a yellow oil (40.2 mg, 81 %) in a 41:59 ratio (*exo*: *endo*) for the *endo* product 3,6-dimethoxy-9-phenylcarbazole. The NMR data obtained for carbazole **15** were in agreement with that found in the literature.<sup>29</sup>



**Methyl 3-(carbazole-9-yl)benzoate (19):** Following the general procedure **C** using continuous-flow with amine **18** (49.44 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv), the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **19** as a white solid (2.4 mg, 5 %). The NMR data obtained for carbazole **19** were in agreement with that found in the literature.<sup>30</sup>

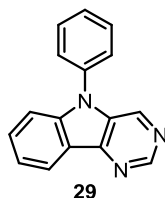


**9-Phenyl-pyrido[2,3-b]indole (27):** Following the general procedure **C** using continuous-flow with amine **26** (40.14 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv), the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (5% to 25% diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **27** as a off-white solid (19.53 mg, 48 %). The NMR data obtained for carbazole **27** were in agreement with that found in the literature.<sup>31</sup>

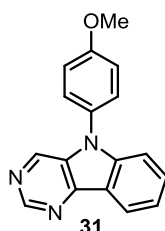
<sup>29</sup> Jones, A. W.; Louillat-Habermeyer, M.-L.; Patureau, F. W. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 945.

<sup>30</sup> Pieters, R. J.; Huc, I.; Rebek, J. *Chem. Eur J.* **1995**, 1, 183.

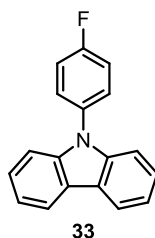
<sup>31</sup> Avendaño, C.; Espada, M.; Ocaña, B.; Garcia-Granda, S.; Diaz, M. del R.; Tejerina, B.; Gomez-Beltran, F.; Martinez, A.; Elguero, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 1547.



**5-Phenyl-pyrimido[5,4-b]indole (29):** Following the general procedure **C** using continuous-flow with amine **28** (40.34 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv), the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (15 % ethyl acetate/hexanes to 50 % ethyl acetate) to afford the desired carbazole **29** as a off-white solid (25.9 mg, 64 %). The NMR data obtained for carbazole **29** were in agreement with that found in the literature<sup>2</sup>



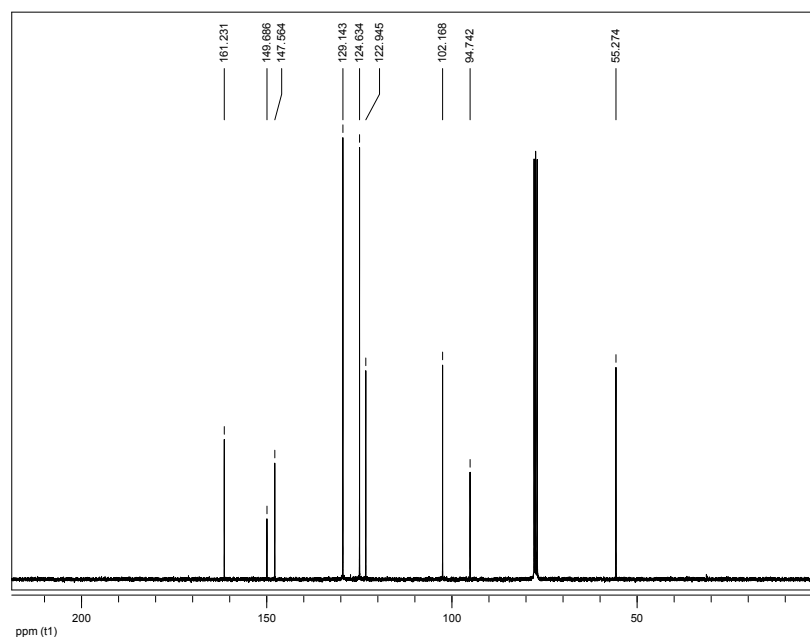
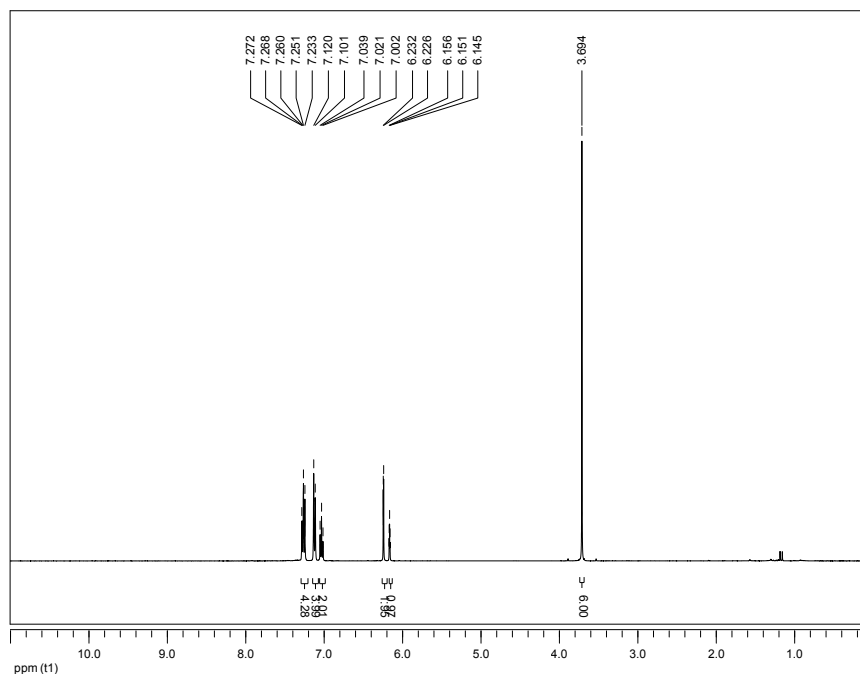
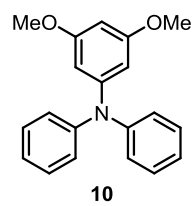
**5-(4-Methoxyphenyl)-5H-pyrimido[5,4-b]indole (31):** Following the general procedure **C** using continuous-flow with amine **30** (45.2 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv), the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (15 % ethyl acetate/hexanes to 50 % ethyl acetate) to afford the carbazoles **31** as a off-white solid (20.9 mg, 46 %) in a 0:33:67 ratio (*exo*: *endo* 1: *endo* 2) for the *endo* 2 product. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.13 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.83-7.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.25-7.23 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 155.10, 150.16, 146.55, 138.53, 137.35, 136.03, 130.17, 128.04, 126.10, 121.43, 120.92, 115.34, 111.73, 102.34, 55.82; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>1</sub> [M+H]<sup>+</sup>, 276.1131; found: 276.1139.

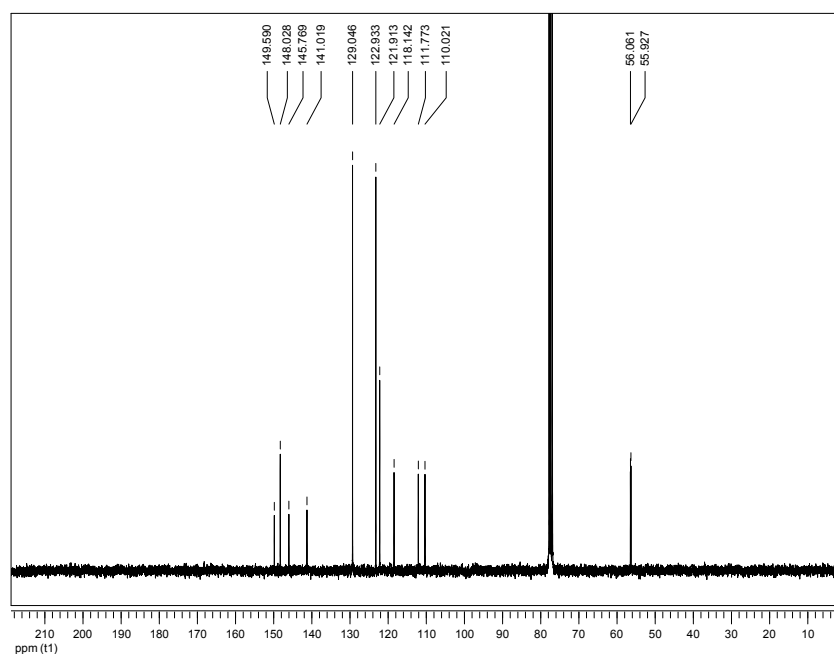
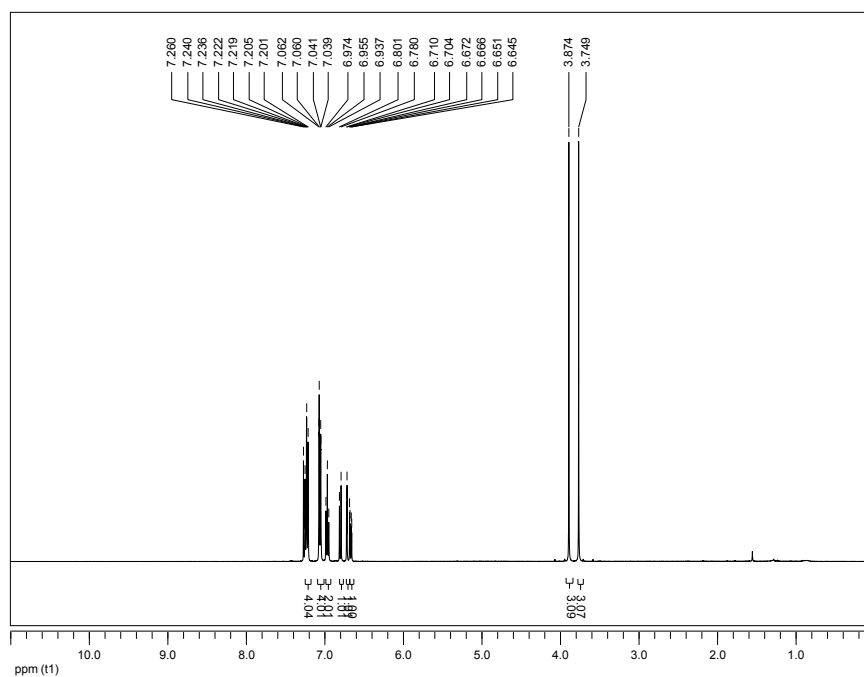


**9-(4-fluorophenyl)carbazole (33):** Following the general procedure **C** using continuous-flow with amine **32** (44.84 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv), the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **33** as a colorless oil (32.4 mg, 86 %) in a 87:13 ratio (*exo* : *endo*). The NMR data obtained for carbazole **33** were in agreement with that found in the literature.<sup>32</sup>

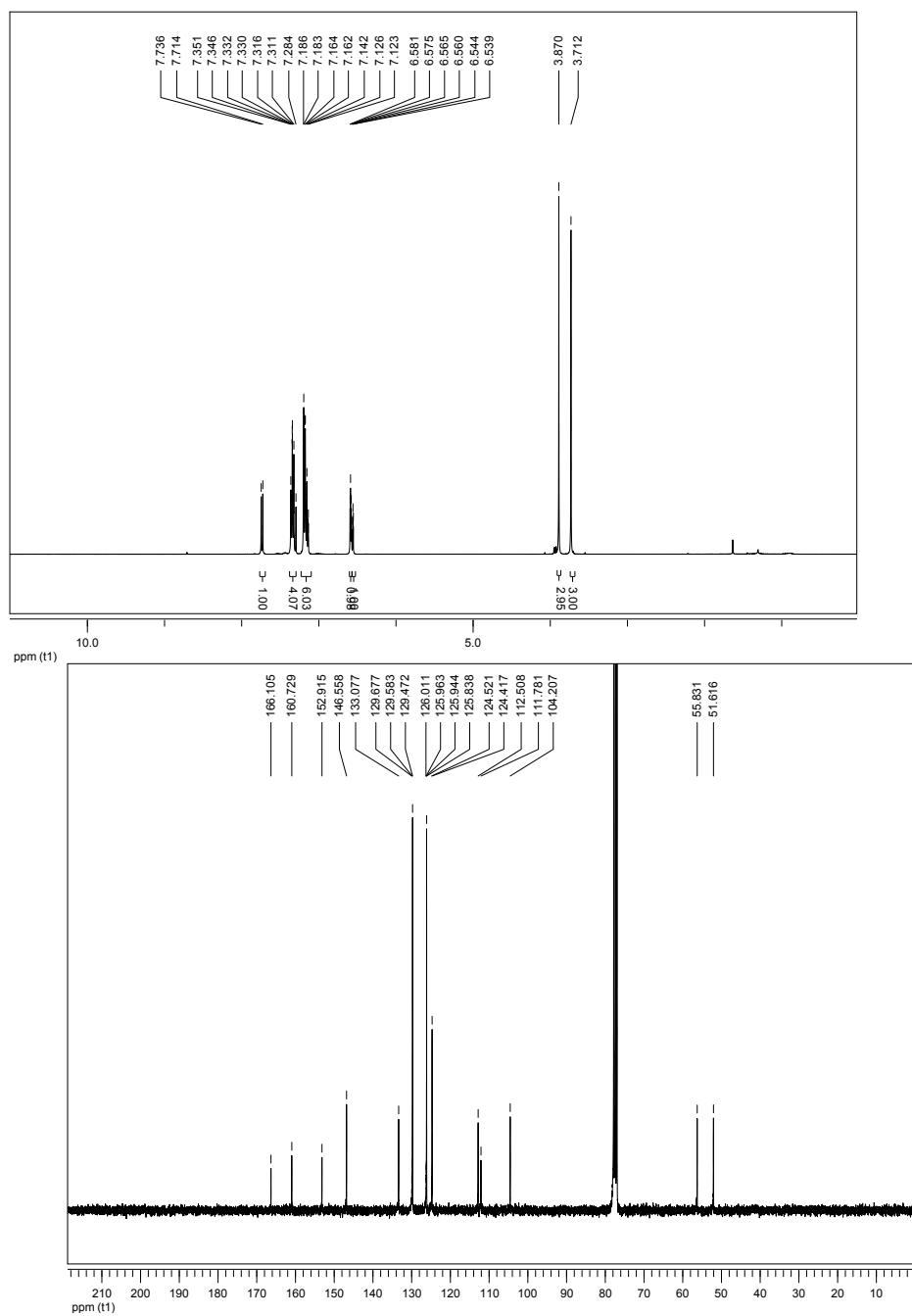
<sup>32</sup> Kim, S.H.; Kim, M.; Verkade, Jo G.; Kim, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 9, 1954.

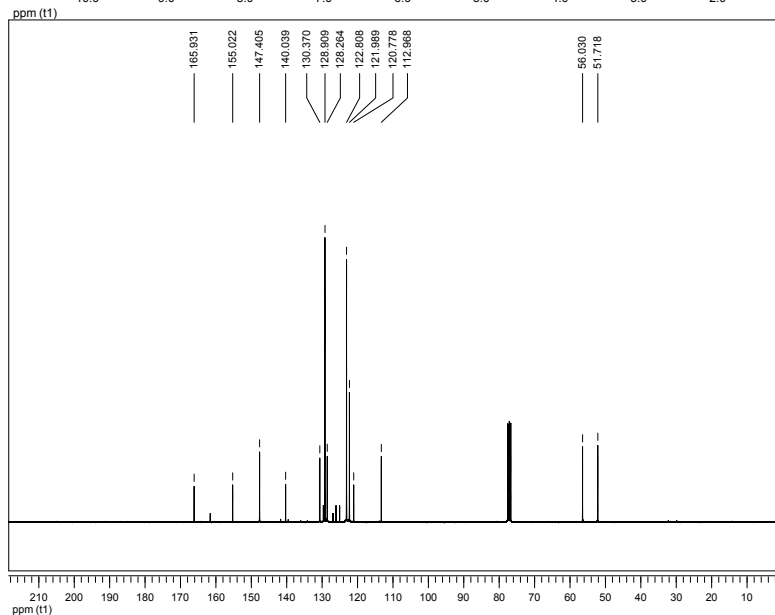
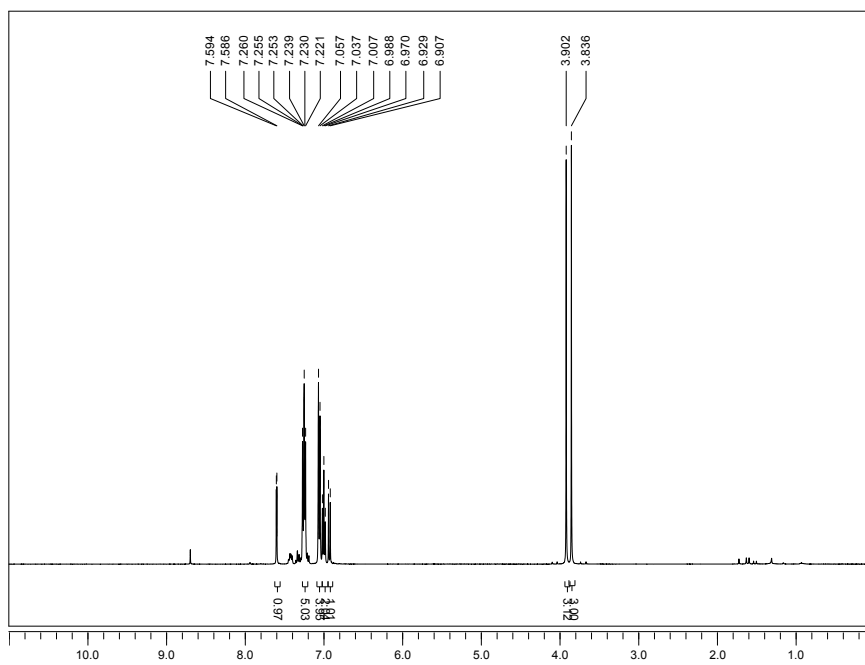
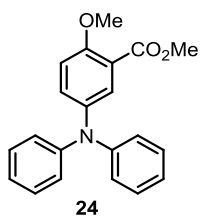
# SPECTRAL DATA

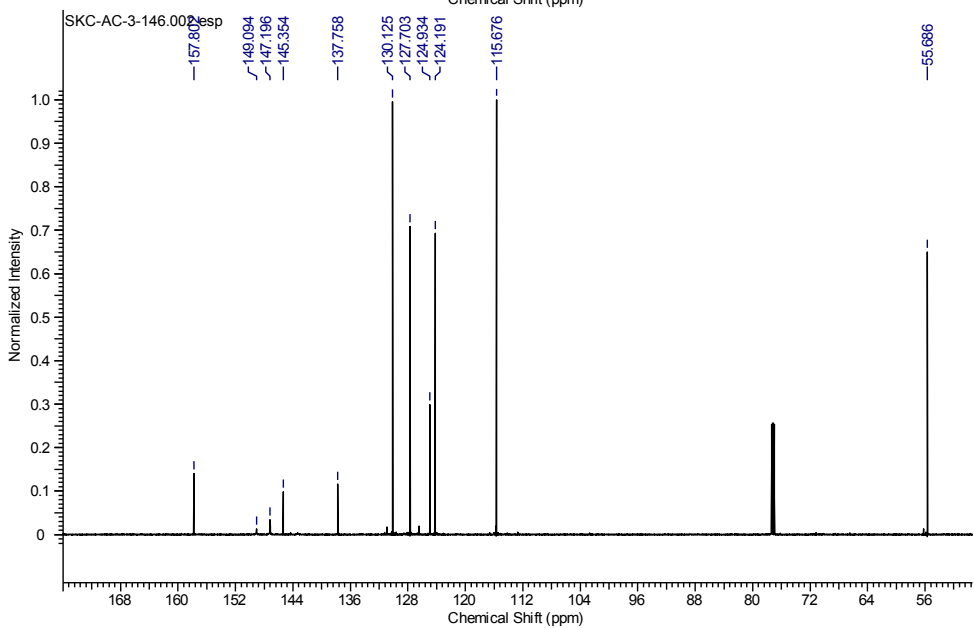
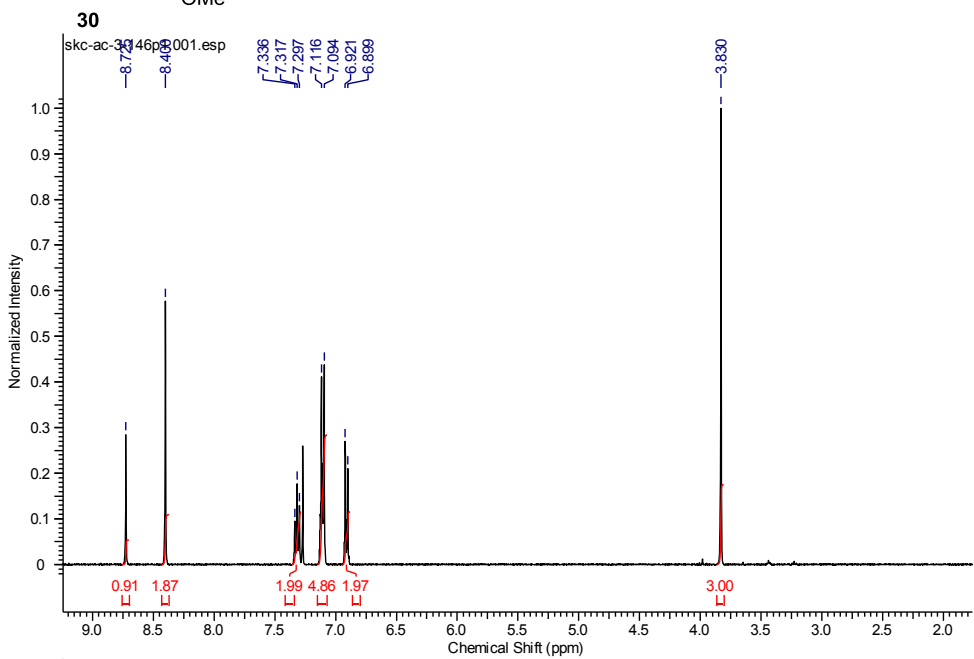
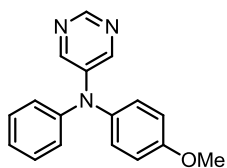


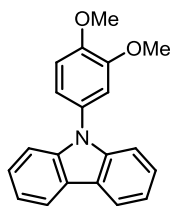




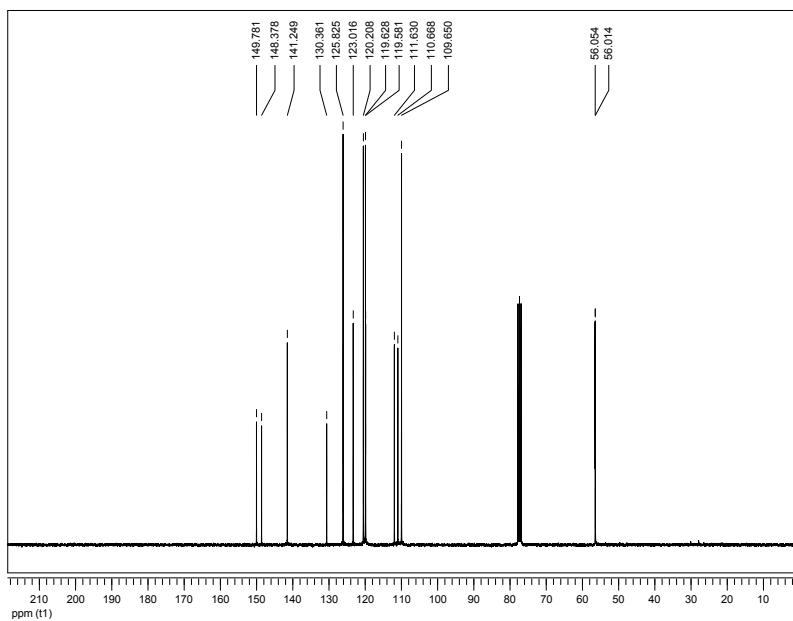
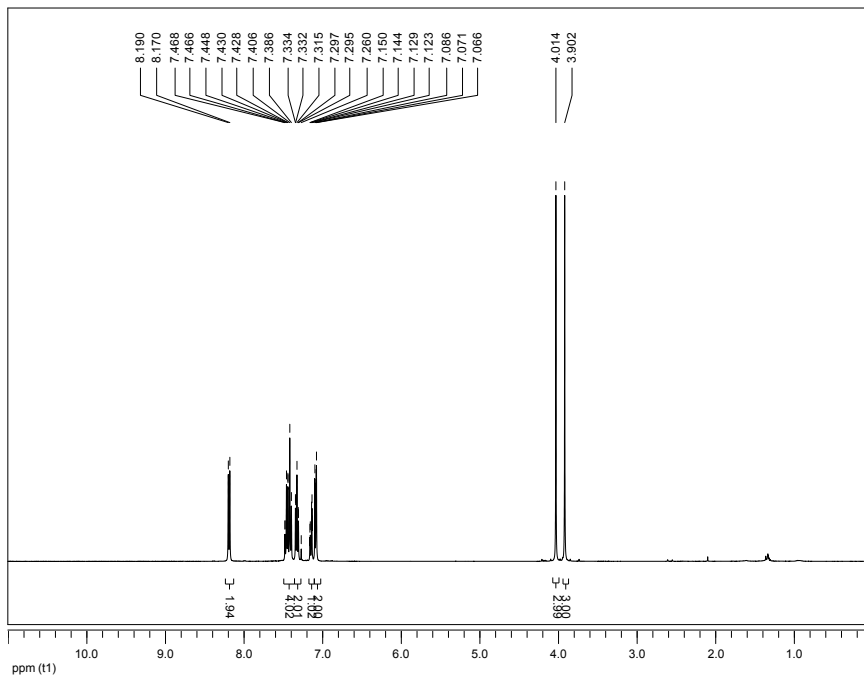


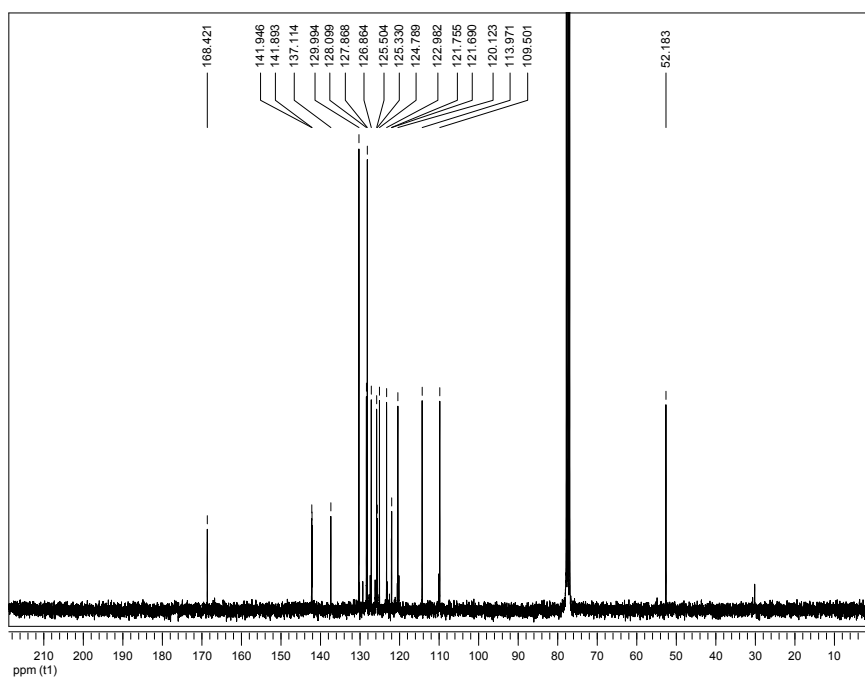


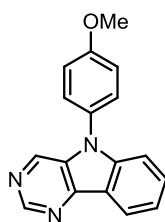




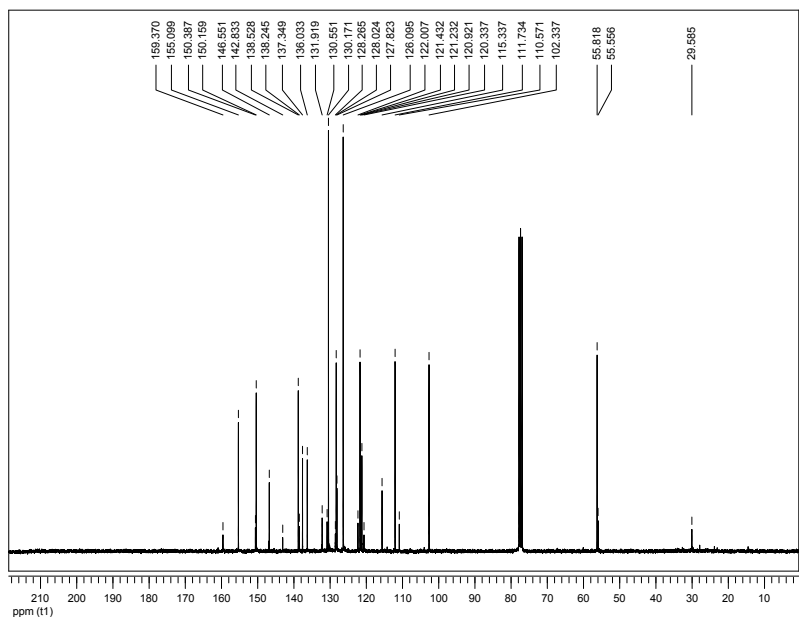
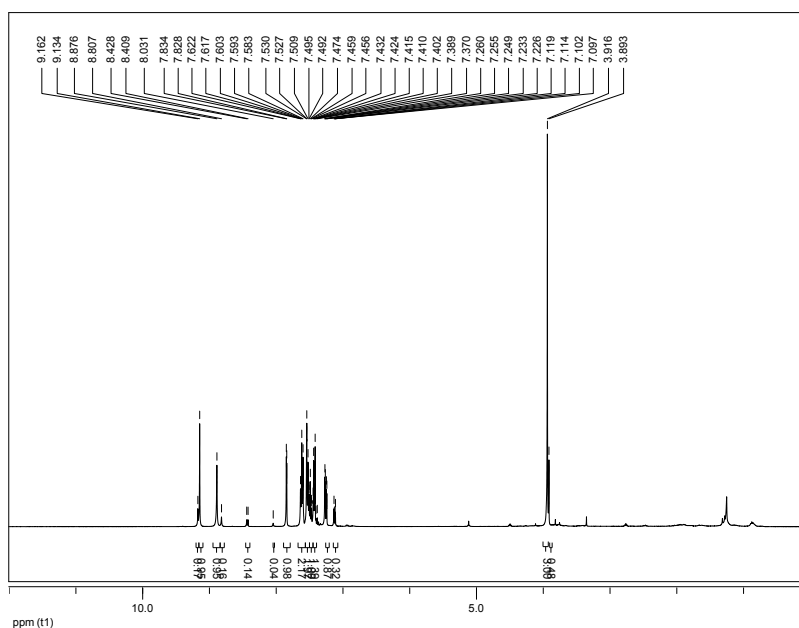
13

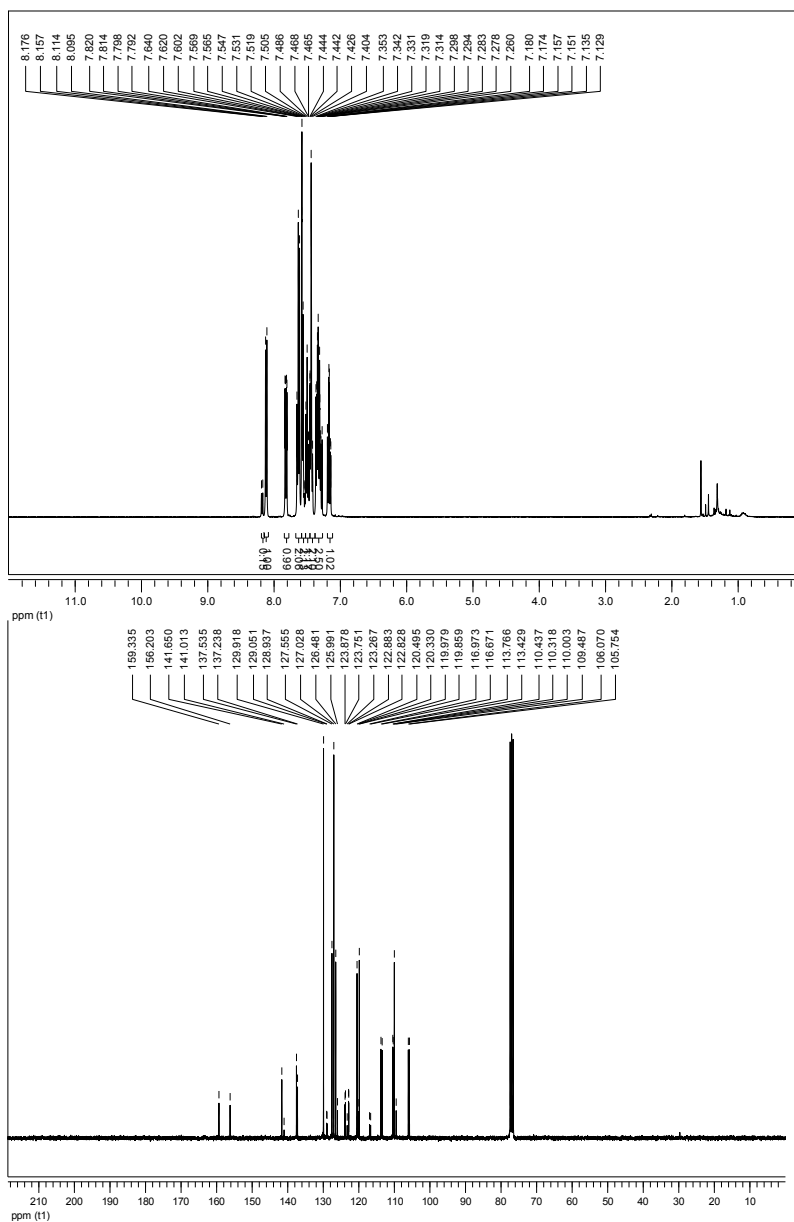
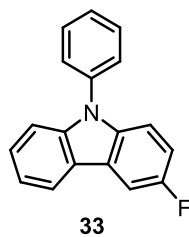


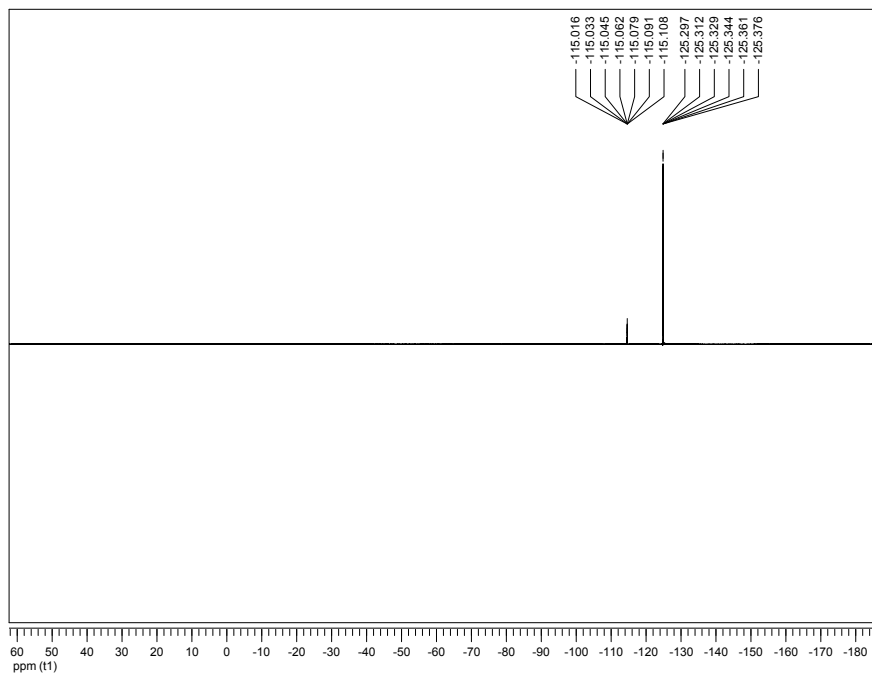




31









## **Annexe 3 : Supporting information of Chapter 6:**

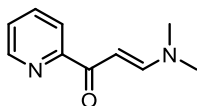
### **Bifunctional Copper-Based Photocatalyst for Reductive Pinacol-Type Couplings.**

#### *GENERAL :*

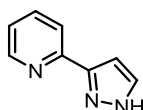
All reactions that were carried out under anhydrous conditions were performed under an inert argon or nitrogen atmosphere in glassware that had previously been dried overnight at 120 °C or had been flame dried and cooled under a stream of argon or nitrogen.<sup>152</sup> All chemical products were obtained from Milipore Sigma Chemical Company, Alfa Aesar or Oakwood Chemical and were reagent quality. Technical solvents were obtained from ACP Chemicals Inc or Fisher Scientific. Anhydrous solvents (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, THF, DMF, toluene, and *n*-hexane) were dried and deoxygenated using a GlassContour system (Irvine, CA). Isolated yields reflect the mass obtained following flash column silica gel chromatography. Organic compounds were purified using the method reported by W. C. Still<sup>153</sup> and using silica gel obtained from Silicycle Chemical division (40-63 nm; 230-240 mesh). Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on glass-backed silica gel 60 coated with a fluorescence indicator (Silicycle Chemical division, 0.25 mm, F<sub>254</sub>). Visualization of TLC plate was performed by UV (254 nm), KMnO<sub>4</sub> or *p*-anisaldehyde stains. All mixed solvent eluents are reported as v/v solutions. Concentration refers to removal of volatiles at low pressure on a rotary evaporator. All reported compounds were homogeneous by thin layer chromatography (TLC) and by <sup>1</sup>H NMR. NMR spectra were taken in deuterated CDCl<sub>3</sub> using Bruker AV-300, AV-400 and AV-500 instruments unless otherwise noted. Signals due to the solvent served as the internal standard (CHCl<sub>3</sub>: δ 7.27 for <sup>1</sup>H, δ 77.0 for <sup>13</sup>C). The acquisition parameters are shown on all spectra. The <sup>1</sup>H NMR chemical shifts and coupling constants were determined assuming first-order behavior. Multiplicity is indicated by one or more of the following: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), br (broad); the list of couplings constants (*J*) corresponds to the order of the multiplicity assignment. High resolution mass spectroscopy (HRMS) was done by the Centre régional de spectrométrie de masse at the Département de Chimie, Université de Montréal from an Agilent LC-MSD TOF system using ESI mode of ionization unless otherwise noted.

## EXPERIMENTAL PROCEDURES AND CHARACTERIZATION DATA

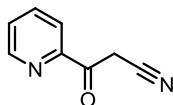
### SYNTHESIS OF LIGANDS AND CATALYSTS



**3-(Dimethylamino)-1-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-one (S1):** A mixture of 2-acetylpyridine (1.12 mL, 10 mmol, 1 eq.) and *N,N*-dimethylformamide dimethylacetal (3.00 mL, 3.3 M) was refluxed for 18 h, then concentrated *in vacuo*. The crude mixture was solubilised in a minimum amount of  $\text{CHCl}_3$  and addition of pentane produced a yellow precipitate that was filtered to afford a yellow/brown solid (769 mg, 44 %). Spectral data were in accordance with previous reports.<sup>33</sup>



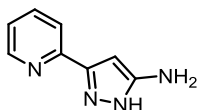
**2-(1H-pyrazol-3-yl)pyridine (pypz, S2):** Hydrazine (65% in  $\text{H}_2\text{O}$ , 0.95 mL, 12.7 mmol, 3 eq.) was added to an ethanol solution (3 M) of 3-(dimethylamino)-1-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-one (747 mg, 4.24 mmol, 1 eq.). The mixture was stirred at reflux for 30 min. The reaction was then cooled down to room temperature, extracted with water/AcOEt. The organic phases were washed with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Flash chromatography (1 % MeOH in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) afforded a beige solid (589 mg, 96 %). Spectral data were in accordance with previous reports.<sup>1</sup>



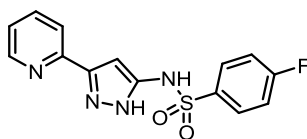
**3-Oxo-3-(pyridin-2-yl)propanenitrile (S3):** To a stirred suspension of NaH (60%, 3.98 g, 99.2 mmol, 1 eq.) in toluene (0.68 M) under an inert atmosphere ( $\text{N}_2$ ), is added dropwise a solution of ethyl picolinate (13.4 mL, 99.2 mmol, 1 eq. ) in MeCN (5.2 mL, dried over 4 Å molecular sieves). The mixture was left to stir at 65 °C over 48 h. The reaction was cooled down to room temperature and then slowly quenched with water.  $\text{Et}_2\text{O}$  is added and the phases separated. The organic phases were washed with water. The aqueous phases were slowly acidified until precipitation occurred. The solid was filtered and washed with water to afford a pink/brown solid (4.82 g, 33 %). Spectral data were in accordance with previous reports.<sup>34</sup>

<sup>33</sup> Pleier, A. K.; Glas, H.; Grosche, M.; Sirsch, P.; Thiel, W. R. *Synthesis* **2001**, 55–62.

<sup>34</sup> Pask, C. M.; Camm, K. D.; Colin, K. A.; Halcrow, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2531-2534.

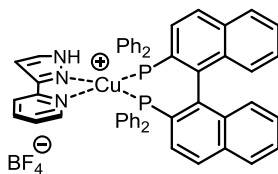


**3-(Pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-amine (pypza, S4):** Hydrazine (65% in H<sub>2</sub>O, 7.38 mL, 99 mmol, 3 eq.) was added to an ethanol solution (0.3 M) of 3-oxo-3-(pyridin-2-yl)propanenitrile (4.82 g, 33 mmol, 1 eq.). The mixture was stirred at reflux for 24 h. The reaction was then cooled down to room temperature, extracted with water/AcOEt. The organic phases were washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Flash chromatography (2 % MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) afforded a beige solid (3.57 g, 68 %). Spectral data were in accordance with previous reports.<sup>2</sup>



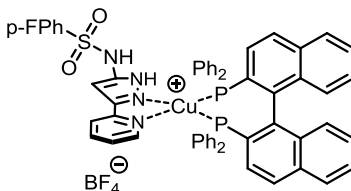
Na<sup>+</sup>

**4-Fluoro-N-(3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzenesulfonamide (pypzs, S5):** 3-(Pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-amine (329 mg, 2.06 mmol, 1 eq.) was dissolved in anhydrous THF (0.2 M) under a nitrogen atmosphere. Then, 4-fluorophenyl sulfonyl chloride (399 mg, 2.06 mmol, 1 eq.) was added in one portion followed by pyridine (332 μL, 4.12 mmol, 2 eq.). After stirring for 2h, the reaction mixture was filtered and washed with AcOEt. The resulting filtrate was reduced under vacuum and the crude material purified by flash chromatography (2 % MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to yield afford a white solid (250 mg, 38 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone-d<sub>6</sub>): δ = 12.18 (br s, 1H), 9.29 (br s, 1H), 8.58-8.57 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.87-7.84 (m, 2H); 7.34-7.28 (m, 3H); 6.76 (s 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Acetone-d<sub>6</sub>) δ = 205.3, 149.5, 137.1, 136.8, 130.2, 130.0, 123.1, 119.9, 116.1, 115.8, 95.9, 61.6; HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>FN<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 341.0479; found 341.0491.



**Cu(pypz)(BINAP)BF<sub>4</sub> (3):** To a stirred solution of [Cu(MeCN)<sub>4</sub>](BF<sub>4</sub>) (50 mg, 0.159 mmol, 1.0 eq.) in anhydrous THF (0.005 M), was added BINAP (104 mg, 0.167 mmol, 1.05 eq.). The reaction was stirred at room temperature for one hour. Then, to the reaction mixture the **pypz** (24 mg, 0.167 mmol, 1.05 eq.) was added. The reaction mixture was stirred for an additional hour. The reaction mixture was evaporated under vacuum to approximately a tenth of the original volume and Et<sub>2</sub>O was added to precipitate the product. Filtration afforded the desired complex as yellow solid (138 mg, 95 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 5 °C): δ = 12.84 (br s, 1H), 8.10 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.95 (ddd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.54-7.41 (m, 4H), 7.41-7.28 (m, 9H), 7.26-7.18 (m, 2H) 7.18-7.01 (m, 4H), 6.98-6.76 (m, 6H), 6.75-6.69 (m, 5H);

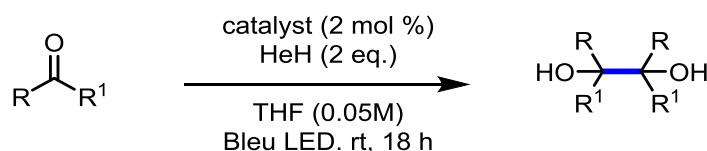
**Cu(pypza)(BINAP)BF<sub>4</sub> (4):** To a stirred solution of [Cu(MeCN)<sub>4</sub>](BF<sub>4</sub>) (50 mg, 0.159 mmol, 1.0 eq.) in anhydrous THF (0.005 M) was added BINAP (104 mg, 0.167 mmol, 1.05 eq.). The reaction was stirred at room temperature for one hour. Then, to the reaction mixture was added the **pypza** (27 mg, 0.167 mmol, 1.05 eq.). The reaction mixture was stirred for an additional hour. The reaction mixture was evaporated under vacuum to approximately a tenth of the original volume and Et<sub>2</sub>O was added to precipitate the product. Filtration afforded the desired complex as yellow solid (140 mg, 93 %). *Peaks of residual THF and Et<sub>2</sub>O are visible in both NMR spectra* <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5 °C): δ = 11.63 (br s, 1H), 8.15-8.05 (m, 1H), 7.97-7.87 (m, 1H), 7.84-7.71 (m, 2H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.53-7.40 (m, 5H), 7.40-7.23 (m, 9H), 7.22-7.09 (m, 4H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.98-6.86 (m, 3H), 6.85-6.75 (m, 2H), 6.73-6.63 (m, 3H), 6.63-6.47 (m, 2H), 6.12-6.04 (m, 1H), 4.76 (br s, 2H); *Note that the <sup>13</sup>C NMR spectra for the catalysts are complex, with multiple overlapping signals. Possible explanations include the coupling of various carbon signals with phosphorus, or the formation of mixtures of diastereomeric-at-copper complexes. Where possible, all the signals observed have been reported below.* <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5 °C) δ = 150.9, 150.3, 149.6, 149.4, 139.5, 139.4, 138.24, 138.15, 138.1, 134.64, 134.62, 134.5, 134.4, 134.2, 134.1, 133.6, 133.5, 133.4, 133.2, 132.9, 130.4, 130.3, 129.3, 129.22, 129.17, 129.1, 128.9, 128.8, 128.2, 127.8, 127.6, 127.5, 126.7, 126.4, 126.33, 126.27, 123.9, 121.4, 85.5; HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>52</sub>H<sub>40</sub>CuN<sub>4</sub>P<sub>2</sub><sup>+</sup> (M)<sup>+</sup> 845.2097; found 845.2022. For BF<sub>4</sub><sup>-</sup> (M)<sup>-</sup> 87.0047; found 87.0047.



**Cu(pypzs)(BINAP)BF<sub>4</sub> (5):** To a stirred solution of [Cu(MeCN)<sub>4</sub>](BF<sub>4</sub>) (246 mg, 0.782 mmol, 1.0 eq.) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.005 M) was added BINAP (482 mg, 0.782 mmol, 1 eq.). The reaction was stirred at room temperature for one hour. Then, to the reaction mixture was added

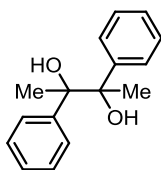
the **pypzs** (246 mg, 0.782 mmol, 1 eq.). The reaction mixture was stirred for an additional hour. The reaction mixture was evaporated under vacuum to approximately a tenth of the original volume and Et<sub>2</sub>O was added to precipitate the product. Filtration afforded the desired complex as yellow solid (683 mg, 80 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.28 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.16-8.15 (d, *J* = 6Hz, 1H), 7.98-7.93 (m, 4H), 7.72-6.59 (m 37H); *Note that the <sup>13</sup>C NMR spectra for the catalysts are complex, with multiple overlapping signals. Possible explanations include the coupling of various carbon signals with phosphorus, or the formation of mixtures of diastereomeric-at-copper complexes. Where possible, all the signals observed have been reported below.* <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, THF:CDCl<sub>3</sub> 9:1, 5 °C) δ = 165.90, 163.36, 148.97, 140.26, 138.81, 138.23, 137.51, 134.70, 133.98, 133.57, 133.43, 132.87, 132.72, 132.57, 134.45, 132.33, 130.74, 129.72, 129.63, 129.38, 128.59, 128.46, 128.38, 128.19, 128.09, 127.44, 127.17, 126.89, 126.58, 125.89, 125.69, 125.62, 125.50, 124.37, 123.84, 121.74, 115.67, 115.45, 94.97; HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>58</sub>H<sub>43</sub>CuFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>S (M)<sup>+</sup> 1003.1857; found 1003.1887.

## GENERAL PROCEDURE FOR PCET REACTIONS



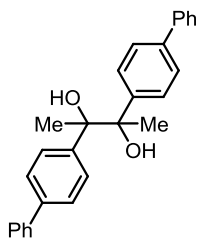
To an oven dried screw cap vial was added Cu(pypzs)(BINAP)BF<sub>4</sub> (2 mol %) and Hantzsch ester (HEH, 2 eq.). Anhydrous, degassed THF was added (0.05 M) followed by the substrate. The reaction vessel was sealed with a cap having a septum and further degassed for 5 minutes. The vial was placed into the center of a blue LED reactor and irradiated overnight. The LED reactor was an aluminum cylinder in which the interior was lined with a light-emitting diode (LED) strip connected to a power source. LED strips were purchased from Creative Lightings (<https://www.creativelightings.com/>). Note that no temperature regulation of the reactions was necessary. Following the reaction time, silica gel was added and vigorously stirred. The solvent was then evaporated under vacuum and the resulting dry crude reaction mixture was purified via flash chromatography to afford the desired product.

### Ketones :

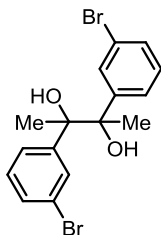


**2,3-Diphenylbutane-2,3-diol (1):** Following the general procedure described above, the product was isolated by chromatography (hexane/AcOEt 85:15) to afford the product as a white

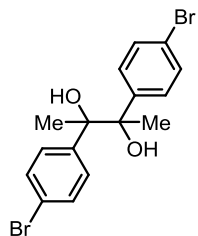
solid (90 %). Spectral data for the product was in accordance with what was previously reported.<sup>35</sup>



**2,3-Di([1,1'-biphenyl]-4-yl)butane-2,3-diol (6):** Following the general procedure described above, the product was isolated by chromatography (hexane/AcOEt 85:15) to afford the product as a white solid (90 %). Spectral data for the product was in accordance with what was previously reported.<sup>36</sup>



**2,3-Bis(3-bromophenyl)butane-2,3-diol (7):** Following the general procedure described above, the product was isolated by chromatography (hexane/AcOEt 85:15) to afford the product as a white solid (96 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (peaks are reported for the mixture of both the *meso* and *dl* isomers):  $\delta$  = 7.46-7.38 (m, 7H), 7.22-7.04 (m, 8H), 2.53 (br s, 2H), 2.17 (br s, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.49 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 146.0, 145.4, 130.6, 130.3, 130.3, 130.1, 128.8, 128.7, 126.0, 125.6, 121.8, 121.7, 78.5, 78.2, 25.1, 24.8 ; HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 420.9409; found 420.9390.

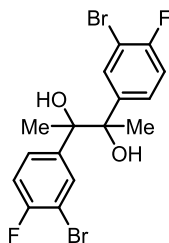


**2,3-Bis(4-bromophenyl)butane-2,3-diol (8):** Following the general procedure described above, the product was isolated by chromatography (hexane/AcOEt 10:90) to afford the product

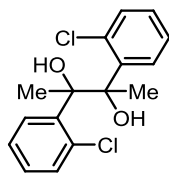
<sup>35</sup> Guo, H.; Zhang, Y. *J. Chem. Research* **2000**, 284–286

<sup>36</sup> Nakajima, M.; Fava, E.; Loescher, S.; Jiang, Z.; Rueping, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 8828–8832.

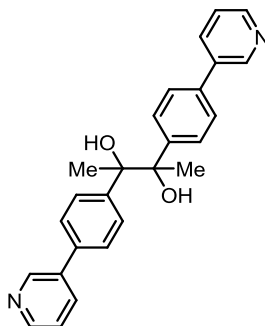
as a white solid (90 %). Spectral data for the product was in accordance with what was previously reported.<sup>2</sup>



**2,3-Bis(3-bromo-4-fluorophenyl)butane-2,3-diol (9):** Following the general procedure described above, the product was isolated by chromatography (hexane/AcOEt 10:90) to afford the product as a white solid (74 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (peaks are reported for the mixture of both the *meso* and *dl* isomers):  $\delta$  = 7.52-7.50 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.40-7.39 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 6H), 1.52 (s, 6H), 1.49 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 159.9, 159.8, 156.6, 156.5, 141.1, 140.6, 140.5, 132.6, 132.4, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 115.3, 115.2, 115.0, 114.9, 108.2, 108.1, 107.9, 107.8, 78.2, 77.9, 25.2, 24.8; HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 456.9221; found 456.9201.

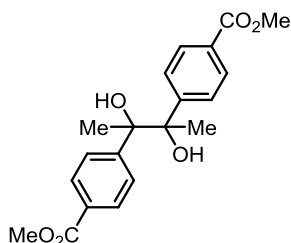


**2,3-Bis(2-chlorophenyl)butane-2,3-diol (10):** Following the general procedure described above, the product was isolated by chromatography (hexane/AcOEt 10:90) to afford the product as a white solid (99 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (peaks are reported for the mixture of both the *meso* and *dl* isomers):  $\delta$  = 7.51-7.49 (m, 2H), 7.24-7.07 (m, 14H), 3.99 (s, 2H) 3.80 (s, 2H) 1.84 (s, 6H), 1.81 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 139.8, 139.8, 133.0, 132.6, 131.8, 131.8, 131.3, 128.8, 128.7 126.3, 126.0, 82.5, 82.0, 26.0, 25.6; HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 333.0405; found 333.0420.

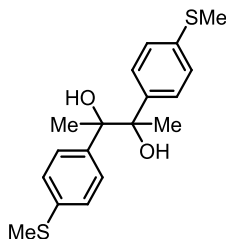


**2,3-Bis(4-(pyridin-3-yl)phenyl)butane-2,3-diol (11):** Following the general procedure described above, the product was isolated by chromatography (DCM/MeOH 95:5) to afford the product as a white solid (58 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (peaks are reported for the mixture

of both the *meso* and *dl* isomers):  $\delta$  = 8.867-8.862 (d,  $J$  = 2Hz, 2H) 8.60-8.59 (m, 2H) 7.92-7.89 (m, 2H) 7.52-7.50 (m, 4H) 7.39-7.36 (m, 6H), 1.60 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  = 207.1, 206.7, 176.7, 148.6, 147.9, 146.8, 135.9, 134.7, 134.1, 128.6, 125.0, 77.7, 60.2; HRMS ( $\text{ESI}^+$ ): calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  397.1911; found 397.1914.



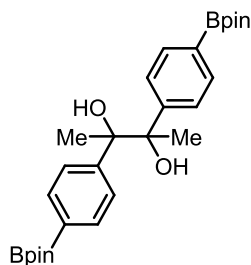
**Dimethyl 4'-(2,3-dihydroxybutane-2,3 diyl)dibenzoate (12):** Following the general procedure described above, the product was isolated by chromatography (hexane/AcOEt 20:80) to afford the product as a white solid (46 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (peaks are reported for the mixture of both the *meso* and *dl* isomers):  $\delta$  = 7.93-7.89 (m, 4H), 7.62-7.24 (m, 4H), 3.94 (s, 6H), 2.60 (brs, 2H), 1.55 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 148.3, 129.0, 128.5, 127.5, 127.1, 78.8, 52.1, 24.8; HRMS ( $\text{ESI}^+$ ): calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_6$  ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$  376.1755; found 376.1761



**2,3-Bis(4-(methylthio)phenyl)butane-2,3-diol (13):** Following the general procedure described above, the product was isolated by chromatography (hexane/AcOEt 10 : 90) to afford the product as a white solid (62 %). Spectral data for the product was in accordance with what was previously reported.<sup>37</sup>

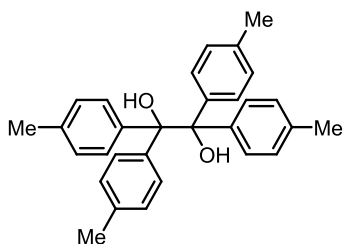
<sup>37</sup> Perez-Prieto, J.; Bosca, F.; E. Galian, R.; Lahoz, A.; R. Domingo, L.; Miranda, M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5104-5113.



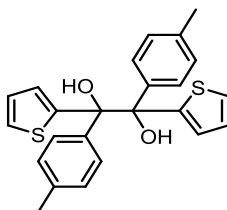


**2,3-Bis(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)butane-2,3-diol (14):**

Following the general procedure described above, the product was isolated by chromatography (hexane/AcOEt 20:80) to afford the product as a white solid (75%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (peaks are reported for the mixture of both the *meso* and *dl* isomers):  $\delta$  = 7.71-7.67 (m, 8H), 7.31-7.29 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 4H), 7.20-7.18 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 4H), 1.55 (s, 6H), 1.49 (s, 6H), 1.36 (s, 48H);  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 146.9, 146.4, 133.9, 133.6, 126.8, 126.3, 83.8, 78.9, 78.7, 77.2, 25.2, 24.9, 24.9; HRMS ( $\text{ESI}^+$ ): calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{B}_2\text{NO}_6$  ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$  512.3349; found 512.3342.



**1,1,2,2-Tetra-p-tolythane-1,2-diol (15):** Following the general procedure described above, the product was isolated by chromatography (hexane/AcOEt 10:90) to afford the product as a white solid (58 %). Spectral data for the product was in accordance with what was previously reported.<sup>38</sup>

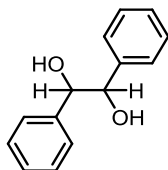


**1,2-Di(thiophen-2-yl)-1,2-di-p-tolythane-1,2-diol (16):** Following the general procedure described above, the product was isolated by chromatography (hexane/AcOEt 10:90) to afford the product as a white solid (62%). Spectral data for the product was in accordance with what was previously reported.<sup>39</sup>

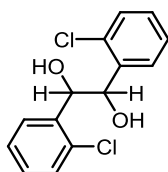
<sup>38</sup> Charbonneau, F. L.; Smith, S. G. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 808-812.

<sup>39</sup> Kronenwetter, H.; Husek, J.; Etz, B.; Jones, A.; Manchanayakege, R. *Green Chem.* **2014**, *16*, 1489-1495.

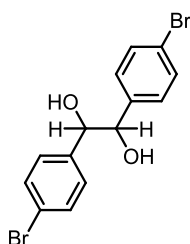
## Aldehydes :



**1,2-Diphenylethane-1,2-diol (17):** Following the general procedure described above, the product was isolated by chromatography (hexane/AcOEt 10:90) to afford the product as a white solid (99 %). Spectral data for the product was in accordance with what was previously reported.<sup>3</sup>



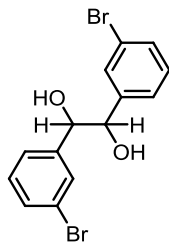
**1,2-Bis(2-chlorophenyl)ethane-1,2-diol (18):** Following the general procedure described above, the product was isolated by chromatography (hexane/AcOEt 10:90) to afford the product as a white solid (93 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (peaks are reported for the mixture of both the *meso* and *dl* isomers):  $\delta$  = 7.71-7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.34-7.18 (m, 14H), 5.64 (s, 2H), 5.40 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 137.3, 136.4, 133.4, 132.7, 129.5, 129.2, 129.1, 128.9, 128.9, 128.7, 126.9, 126.5, 73.0, 42.2; HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> 300.0541; found 300.0553.



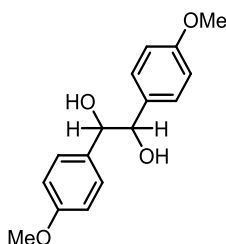
**1,2-Bis(4-bromophenyl)ethane-1,2-diol (19):** Following the general procedure described above, the product was isolated by chromatography (hexane/AcOEt 15:85) to afford the product as a white solid (99 %). Spectral data for the product was in accordance with what was previously reported.<sup>40</sup>

---

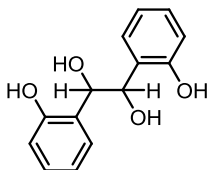
<sup>40</sup> Bockman, T. M.; Hubig, S. M.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6542-6547.



**1,2-Bis(3-bromophenyl)ethane-1,2-diol (20):** Following the general procedure described above, the product was isolated by chromatography (hexane/AcOEt 10 : 90) to afford the product as a white solid (99 %). Spectral data for the product was in accordance with what was previously reported.<sup>7</sup>



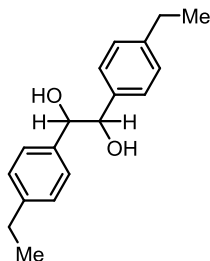
**1,2-Bis(4-methoxyphenyl)ethane-1,2-diol (21):** Following the general procedure described above, the product was isolated by chromatography (hexane/AcOEt 20:80) to afford the product as a white solid (66 %). Spectral data for the product was in accordance with what was previously reported.<sup>41</sup>



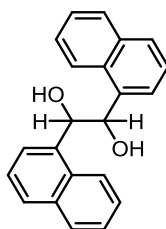
**1,2-Bis(2-hydroxyphenyl)ethane-1,2-diol (22):** Following the general procedure described above, the product was isolated by chromatography (hexane/AcOEt 20:80) to afford the product as a white solid (74 %). Spectral data for the product was in accordance with what was previously reported.<sup>42</sup>

<sup>41</sup> Li, X.; Zhang, S.; Zhang, X.; Wang, X. *J. Chin. Chem. Soc.* **2003**, 50, 1043-1045.

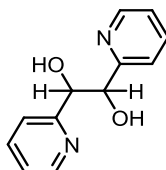
<sup>42</sup> Wu, S. F.; Zheng, X.; Ruan, Y. P.; Huang, P. Q. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 14, 2967–2975.



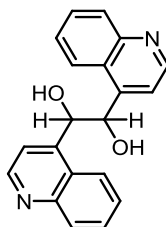
**1,2-Bis(4-ethylphenyl)ethane-1,2-diol (23):** Following the general procedure described above, the product was isolated by chromatography (hexane/AcOEt 20:80) to afford the product as a white solid (85 %). Spectral data for the product was in accordance with what was previously reported.<sup>4</sup>



**1,2-Di(naphthalen-1-yl)ethane-1,2-diol (24):** Following the general procedure described above, the product was isolated by chromatography (hexane/AcOEt 20:80) to afford the product as a white solid (57 %). Spectral data for the product was in accordance with what was previously reported.<sup>3</sup>



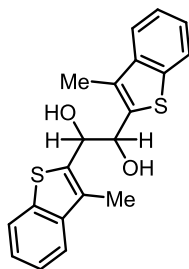
**1,2-Di(pyridin-2-yl)ethane-1,2-diol (25):** Following the general procedure described above, the product was isolated by chromatography (hexane/AcOEt 50 : 50) to afford the product as a white solid (82 %). Spectral data for the product was in accordance with what was previously reported.<sup>43</sup>



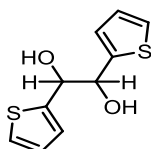

---

<sup>43</sup> Cho, I.; Meimetis, L.; Britton R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1903–1906.

**1,2-Di(quinolin-4-yl)ethane-1,2-diol (26):** Following the general procedure described above, the product was isolated by chromatography (hexane/AcOEt 10:90) to afford the product as a white solid (68 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (peaks are reported for the mixture of both the *meso* and *dl* isomers):  $\delta$  = 8.92 (m, 1H), 8.19-8.16 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.0-7.97 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 5.27 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 150.2, 147.6, 129.9, 129.4, 126.8, 125.8, 122.9, 118.2, 77.2, 61.6 ; HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 317.1204; found 317.1291.



**1,2-Bis(3-methylbenzo[b]thiophen-2-yl)ethane-1,2-diol (28):** Following the general procedure described above, the product was isolated by chromatography (hexane/AcOEt 70:30) to afford the product as a white solid (82 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (*meso* and *dl*):  $\delta$  = 7.83-7.81 (m, 4H), 7.69-7.67 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 8H), 7.47-7.30 (m, 10H), 5.42 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 2.39 (s, 6H), 1.76 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 140.3, 140.1, 139.1, 137.1, 130.5, 130.2, 124.5, 124.0, 123.9, 122.5, 121.9, 121.8, 73.4, 72.9, 12.2, 11.3; HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 377.0640; found 377.0624.



**1,2-Di(thiophen-2-yl)ethane-1,2-diol (27):** Following the general procedure described above, the product was isolated by chromatography (hexane/AcOEt 50:50) to afford the product as a white solid (54 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (peaks are reported for the mixture of both the *meso* and *dl* isomers):  $\delta$  = 7.32-7.31 (d,  $J$  = 4.8, 2H), 7.28-7.27 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.06-7.05 (d,  $J$  = 3.2 Hz 2H), 5.42 (s, 2H), 7.02-6.99 (m, 2H), 6.94-6.92 (m, 2H), 6.86-6.85 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.01 (br s, 2H), 2.50 (br s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 142.8, 142.5, 126.6, 126.0, 125.9, 125.6, 125.4, 75.0, 74.5; HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 249.0014; found 249.0002.

## REACTION OPTIMIZATION

Table S1. Pinacol-Type Coupling Employing Bifunctional Cu-Based Photocatalysts in Different Solvents.

acetophenone  $\xrightarrow[\text{solvent [50 mM], Blue LEDs, 18 h}]{\text{catalyst } \mathbf{5} \text{ (2 mol \%), HEH (2 equiv)}} \mathbf{1}$

$\text{Cu(pypzs)(BINAP)BF}_4$  **5**

	Solvent	Notes	Yield <b>1</b> (%) <sup>a</sup>
1	THF	-	76
2	EtOH	-	11
3	DMF	-	30
4	PhMe	HEH poorly soluble	19
5	CH <sub>3</sub> CN	HEH poorly soluble	0

<sup>a</sup> Isolated yields. 1:1 ratio of diastereomers observed in all cases.

Table S2. Pinacol-Type Coupling Employing Bifunctional Cu-Based Photocatalysts with Different H-Atom Donors.

acetophenone  $\xrightarrow[\text{THF [50 mM], Blue LEDs, 18 h}]{\text{catalyst } \mathbf{5} \text{ (2 mol \%), H-Atom Donor (2 equiv)}} \mathbf{1}$

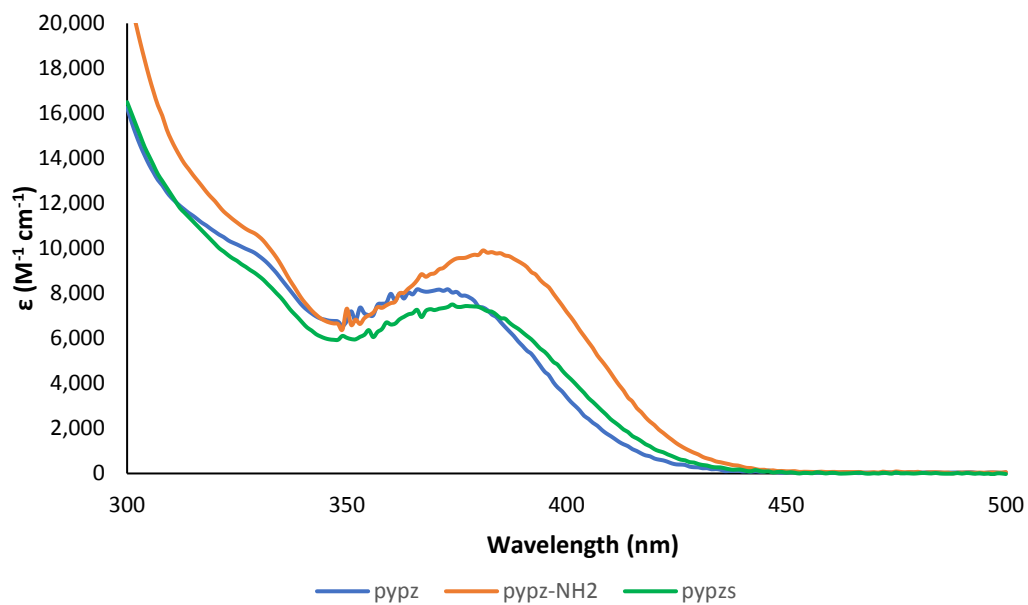
$\text{Cu(pypzs)(BINAP)BF}_4$  **5**

	Solvent	Yield <b>1</b> (%) <sup>a</sup>
1	HEH	76
2	Et <sub>3</sub> SiH	0
3	Formic acid	0
4	Sodium Formate	0

<sup>a</sup> Isolated yields. 1:1 ratio of diastereomers observed in all cases.

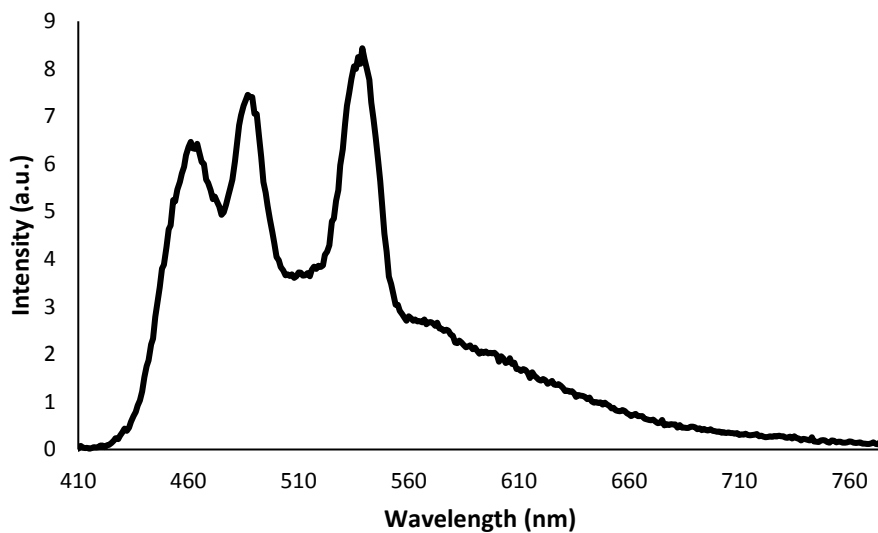
## ABSORBANCE/EMISSION DATA

Absorbance UV-Vis spectra were recorded with Varian Cary 5000 UV-Vis-NIR Spectrophotometer in a quartz cuvette.

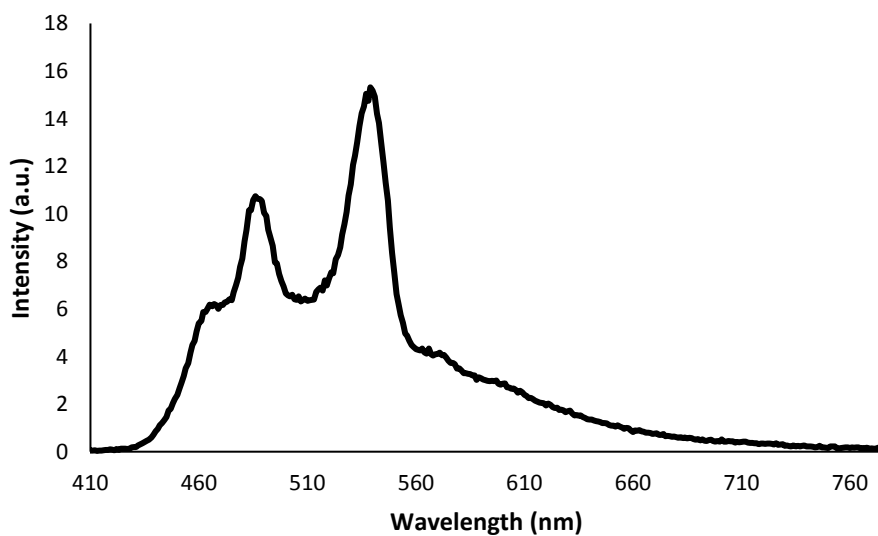


**Figure S1:** UV-visible absorption spectrum of **Cu(diamine)(BINAP)BF<sub>4</sub>** recorded at ambient temperature in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( $5.0 \cdot 10^{-5}\text{M}$ ).

Emission spectra were recorded with the Varian Cary Eclipse Fluorescence Spectrophotometer/Fluorometer in a quartz cuvette.

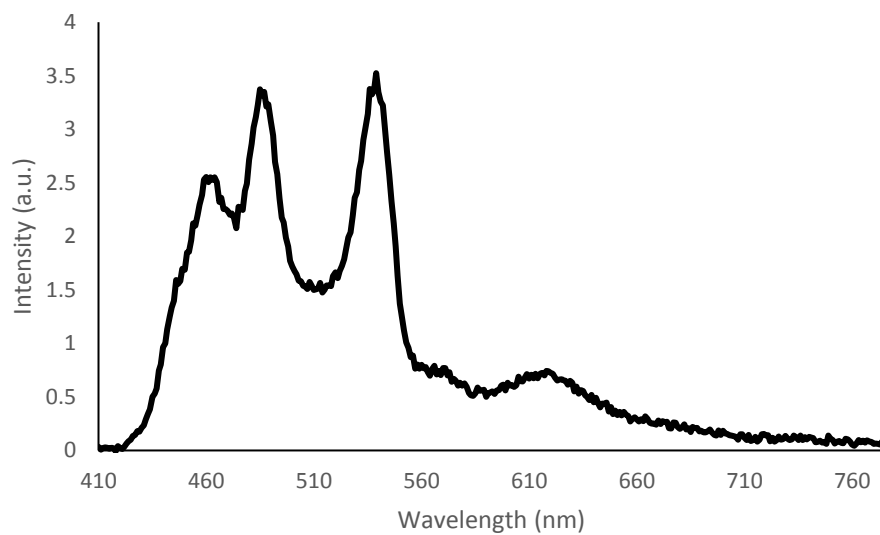


**Figure S2:** Emission spectrum of **Cu(pypz)(BINAP)BF<sub>4</sub>** excited at 395 nm, recorded at ambient temperature in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( $5.0 \cdot 10^{-3}$ M).



**Figure S3:** Emission spectrum of **Cu(pypza)(BINAP)BF<sub>4</sub>** excited at 395 nm, recorded at ambient temperature in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( $5.0 \cdot 10^{-3}$ M).

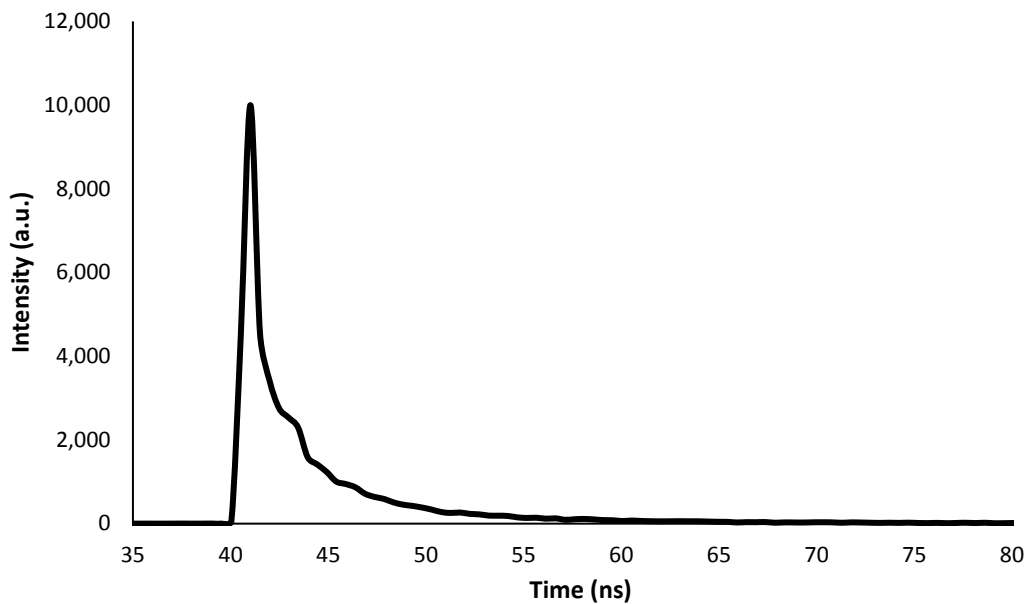




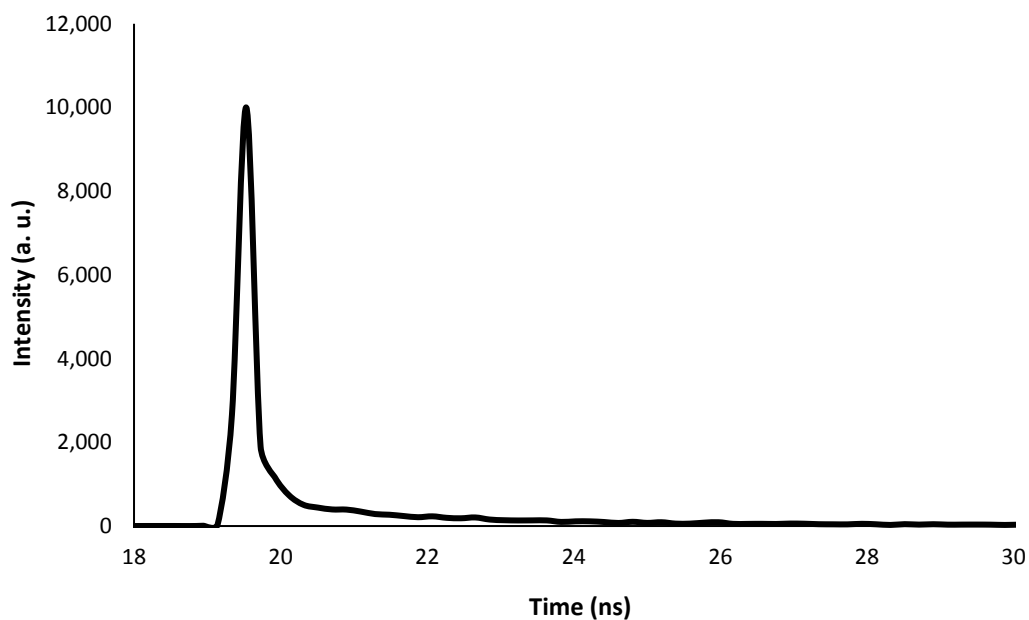
**Figure S4:** Emission spectrum of **Cu(pypzs)(BINAP)BF<sub>4</sub>** excited at 395 nm, recorded at ambient temperature in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( $5.0 \cdot 10^{-3}$ M).

### EXCITED STATE LIFETIME DATA

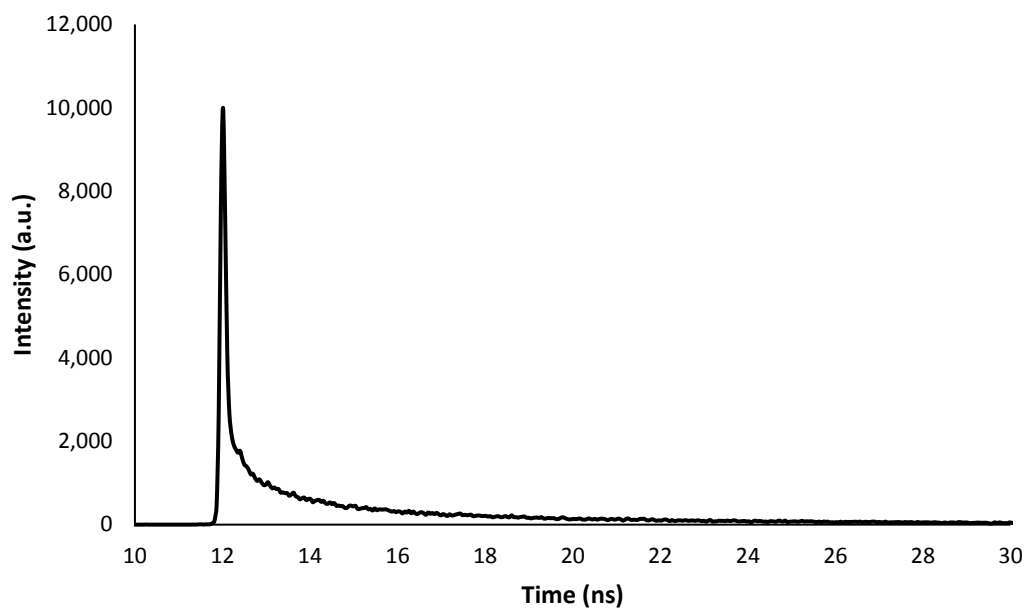
Lifetime measurements were done with an Edinburgh Instruments FLS-920 fluorimeter with an EPL 375 laser (exciting at 375 nm).



**Figure S5:** Life time spectrum of **Cu(pypz)(BINAP)BF<sub>4</sub>** excited at 375 nm, recorded at ambient temperature in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( $1.25 \cdot 10^{-5}$ M).



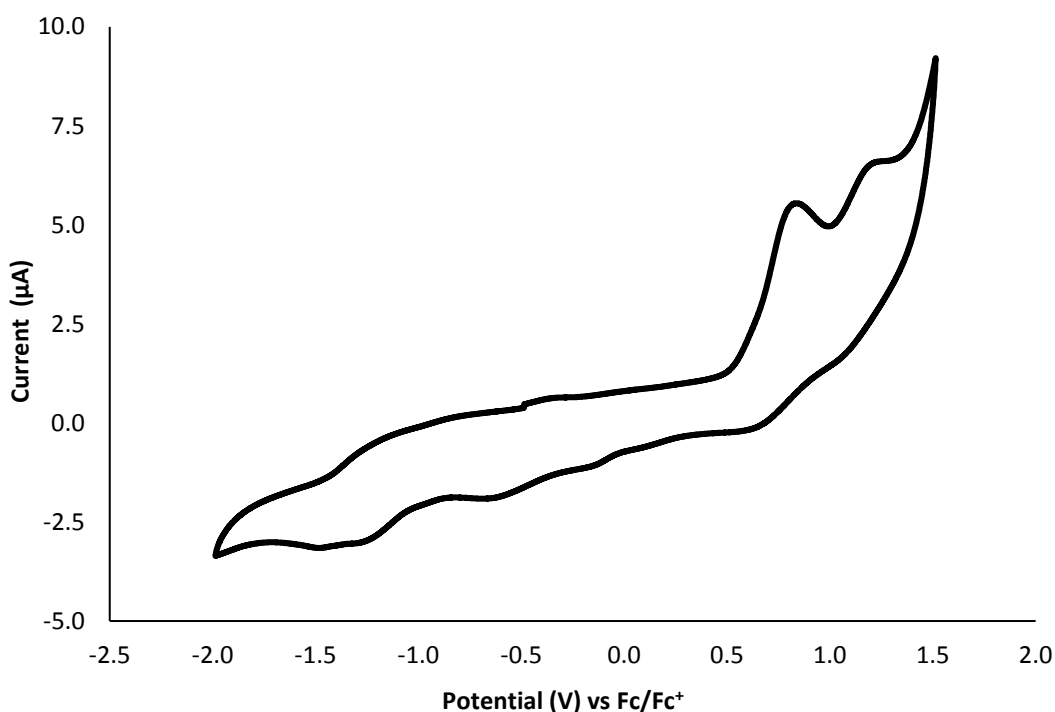
**Figure S6:** Life time spectrum of **Cu(pypza)(BINAP)BF<sub>4</sub>** excited at 375 nm, recorded at ambient temperature in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( $1.25 \cdot 10^{-5}$ M).



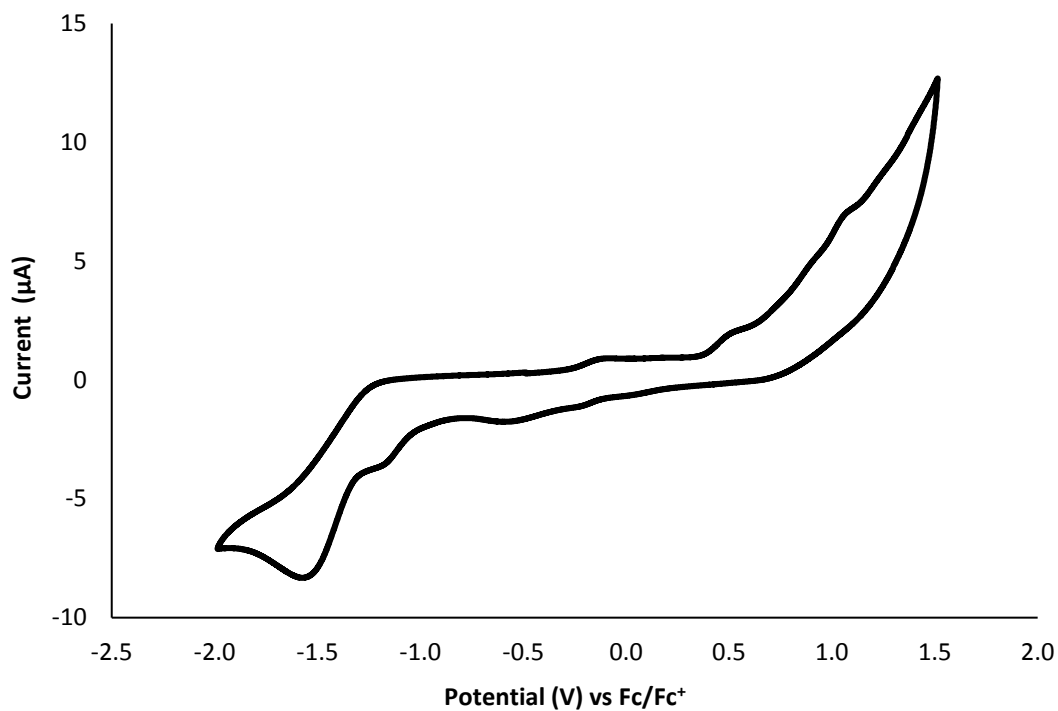
**Figure S7:** Life time spectrum of **Cu(pypzs)(BINAP)BF<sub>4</sub>** excited at 375 nm, recorded at ambient temperature in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( $1.25 \cdot 10^{-5}$ M).

## ELECTROCHEMICAL DATA

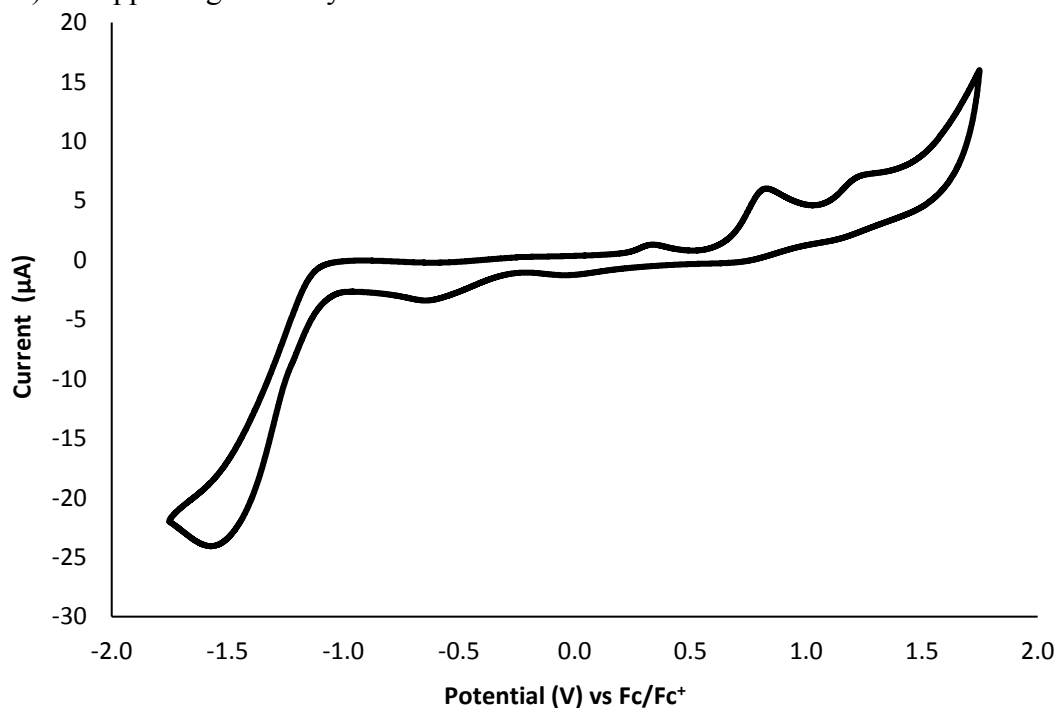
Cyclic voltammetry measurements in dry acetonitrile (MeCN) with tetra-*n*-butylammonium hexafluorophosphate (TBAPF<sub>6</sub>) as the supporting electrolyte were performed using a standard three-electrode cell, consisting of a silver wire pseudo-reference electrode, a platinum wire counter electrode and a platinum working electrode with a BioLogic SP-50 potentiostat. The solutions were degassed with a flow of argon for 5 minutes prior to the measurements. All measurements were carried out at 22 °C. All potentials were reported to the mid-point potential of the ferrocene/ferrocenium (Fc/Fc<sup>+</sup>) redox couple which was determined in the aforementioned electrolyte.



**Figure S8:** Cyclic voltammogram of **Cu(pypz)(BINAP)BF<sub>4</sub>** in MeCN (1 mM) using TBAPF<sub>6</sub> (100 mM) as supporting electrolyte at a scan rate of 50 mV·s<sup>-1</sup>.



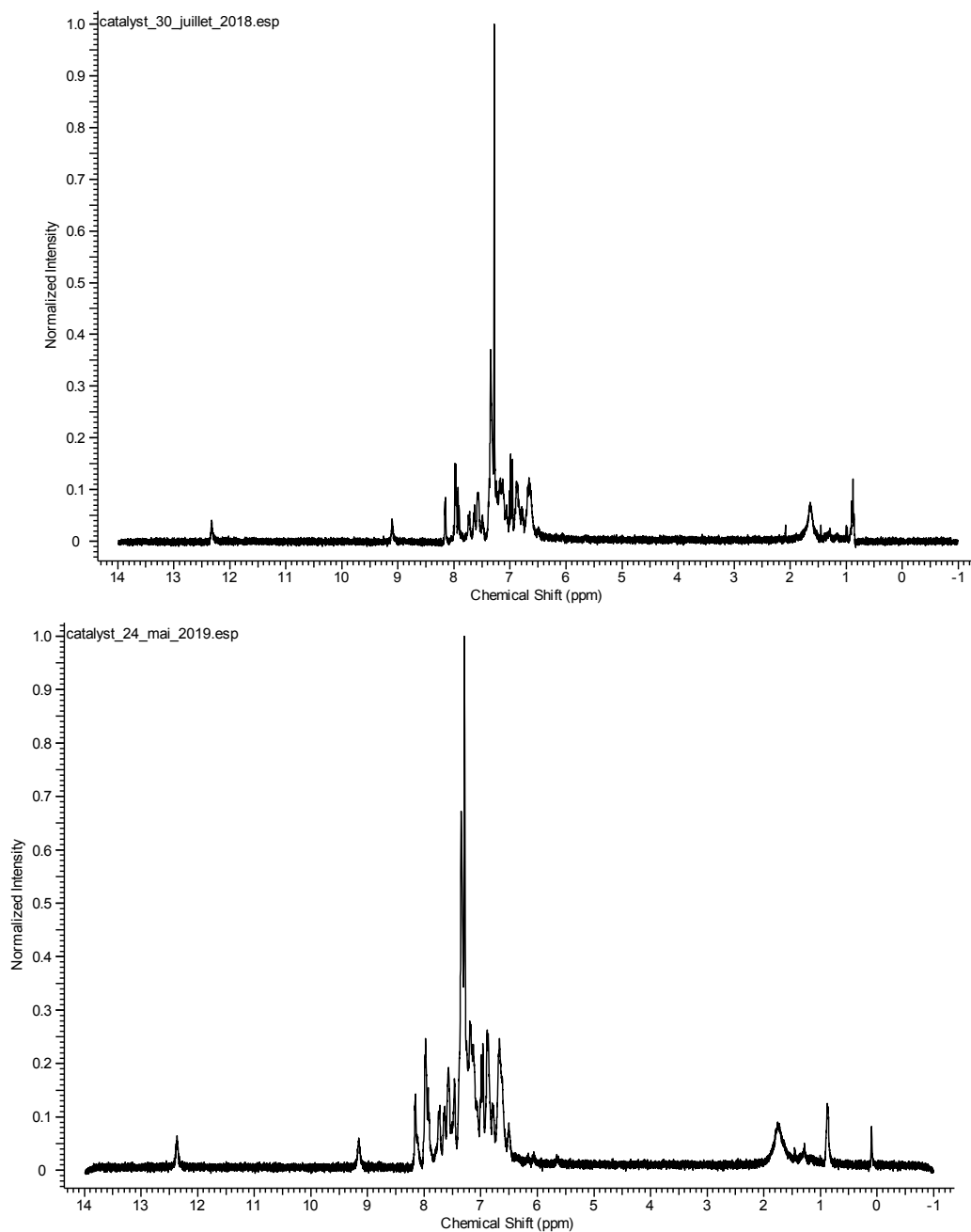
**Figure S9:** Cyclic voltammogram of **Cu(pypza)(BINAP)BF<sub>4</sub>** in MeCN (1 mM) using TBAPF<sub>6</sub> (100 mM) as supporting electrolyte at a scan rate of 50 mV·s<sup>-1</sup>.



**Figure S10:** Cyclic voltammogram of **Cu(pypzs)(BINAP)BF<sub>4</sub>** in MeCN (1 mM) using TBAPF<sub>6</sub> (100 mM) as supporting electrolyte at a scan rate of 50 mV·s<sup>-1</sup>.

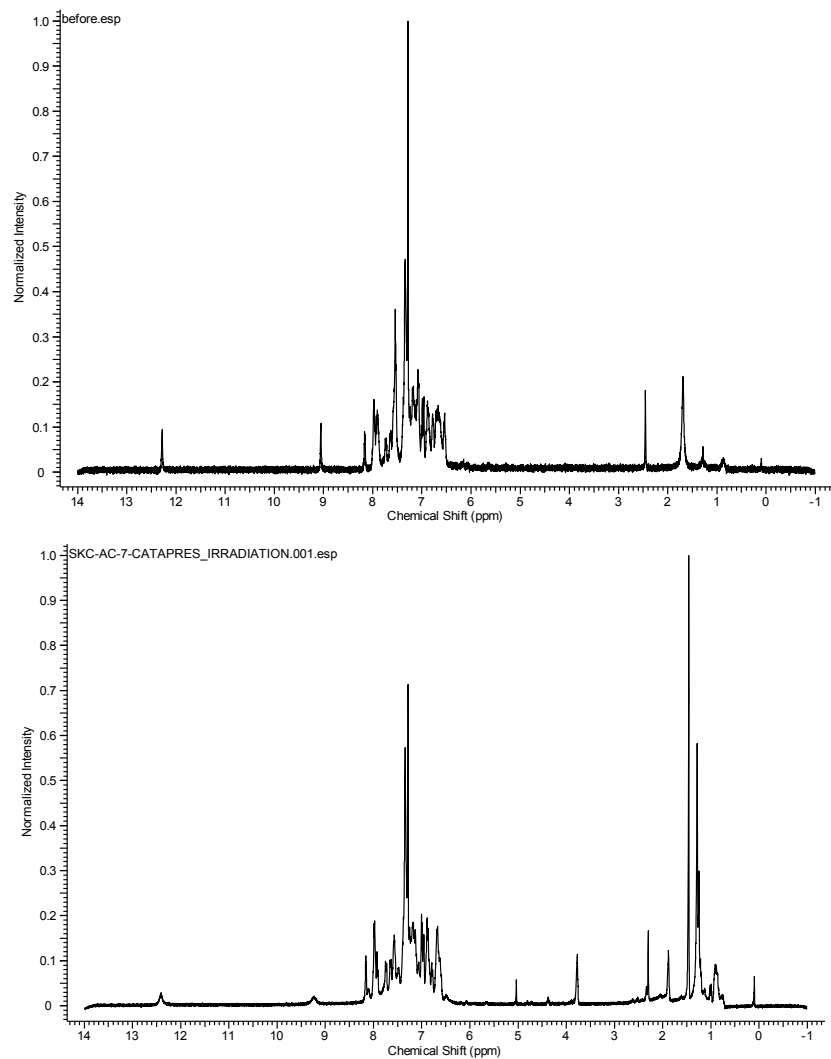
## CATALYST STABILITY

Catalyst  $\text{Cu}(\text{pypzs})(\text{BINAP})\text{BF}_4$  was stored as a solid with no precautions to exclude light, air or humidity. Below are  $^1\text{H}$  NMR spectra of the same batch of catalyst taken after  $\sim 9$  months.

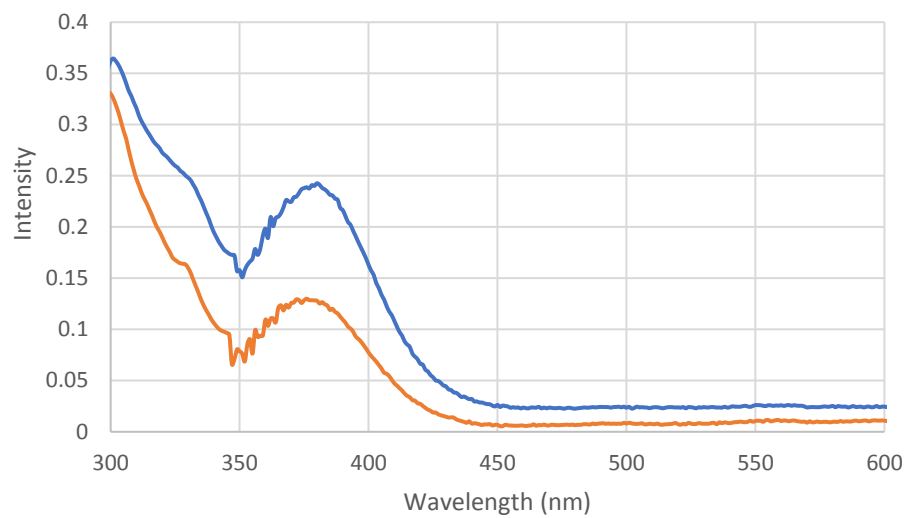


**Figure S11:** Catalyst stability in the solid state examined by  $^1\text{H}$  NMR.

Catalyst Cu(pypzs)(BINAP)BF<sub>4</sub> was dissolved in THF and then irradiated with blue LEDs for 24 hours. The solvent was then evaporated and the sample analyzed by <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) and UV-vis spectroscopy.



**Figure S12:** Catalyst before irradiation (top) and after irradiation bottom.



**Figure S13:** Catalyst before irradiation (blue) and after irradiation (orange).

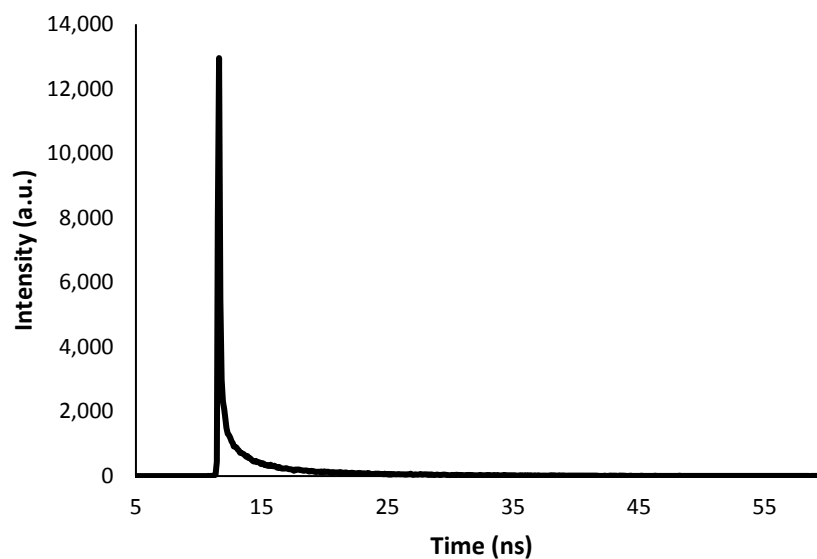


### QUENCHING DATA

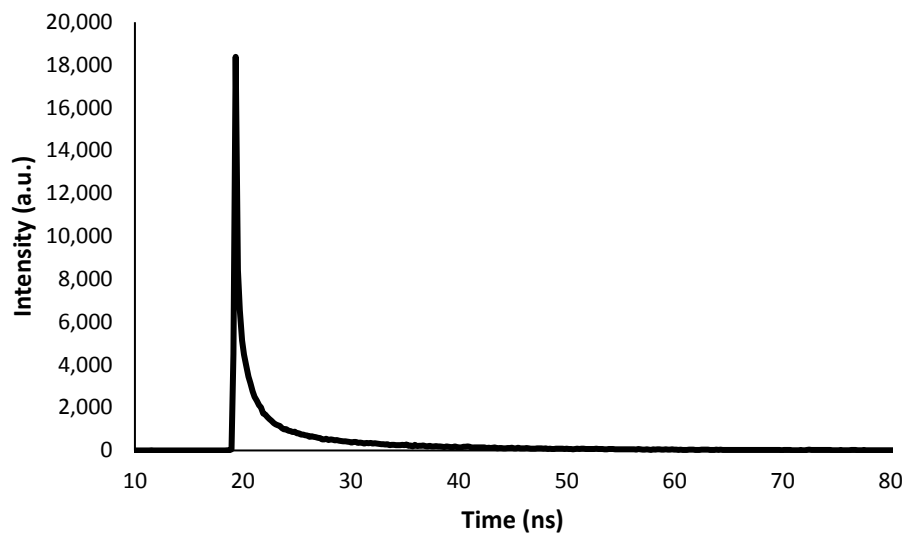
Quenching experiments were performed by examining the effect on the excited state lifetime through the addition of either HEH or acetophenone. Lifetime measurements were done with an Edinburgh Instruments FLS-920 fluorimeter with an EPL 375 laser (exciting at 375 nm). The lifetime data are summarized in a table below and the life time spectra are shown below.

**Table S3:** Excited State Lifetime Quenching.

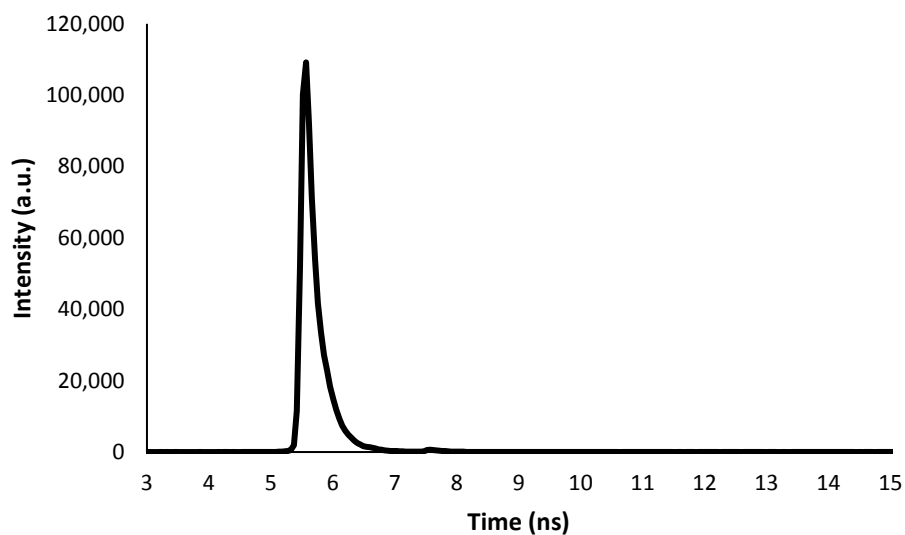
Compound	Excited State Lifetime (ns)
<b>Cu(pypzs)(BINAP)BF<sub>4</sub></b>	8.79 ns
<b>Cu(pypzs)(BINAP)BF<sub>4</sub></b> + Acetophenone	13.18 ns
<b>Cu(pypzs)(BINAP)BF<sub>4</sub></b> + HEH	0.21 ns



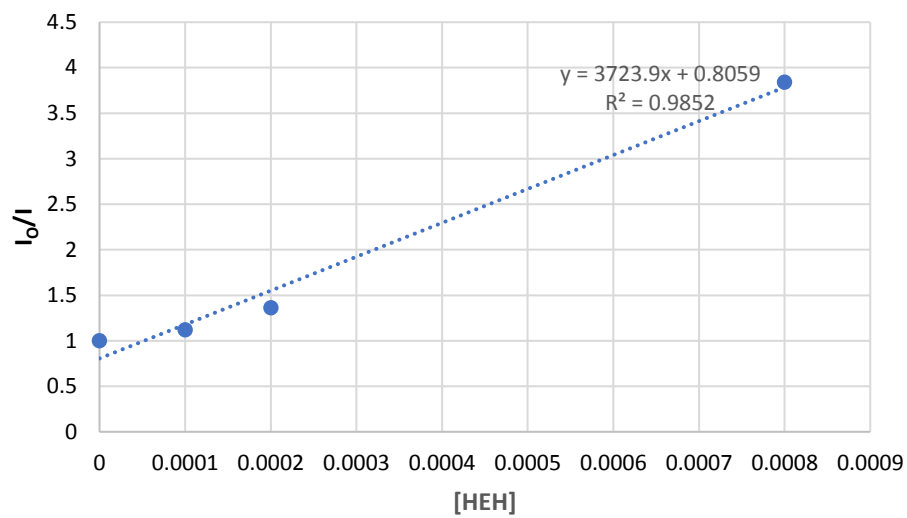
**Figure S14:** Life time spectra of **Cu(pypzs)(BINAP)BF<sub>4</sub>** excited at 375 nm, recorded at ambient temperature in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( $5 \cdot 10^{-4}$ M).



**Figure S15:** Life time spectra of **Cu(pypzs)(BINAP)BF<sub>4</sub>** with acetophenone, excited at 375 nm, recorded at ambient temperature in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( $5 \cdot 10^{-4}$ M).



**Figure S16:** Life time spectra of **Cu(pypzs)(BINAP)BF<sub>4</sub>** with HEH, excited at 375 nm, recorded at ambient temperature in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( $5 \cdot 10^{-4}$ M).



**Figure S15:** Stern-Volmer Quenching Studies of Cu(pypzs)(BINAP)BF<sub>4</sub> by the Hantzsch ester (HEH).

## NMR DATA

